Le Problème du Cancer

PAR LE

Dr A. BORREL



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1907

LE

PROBLÈME DU CANCER

Dr A. BORREL

LE PROBLÈME DU CANCER

(Extrait du *Bulletin de l'Institut Pasteur*)

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain (6e)

1907

EXTRAIT du *Bulletin de l'Institut Pasteur*, tome V,
nos 12 à 15, 30 juin-15 août 1907.

LE
PROBLÈME DU CANCER

Par A. Borrel

INFECTIONS ET RÉACTIONS

En présence d'une tumeur cancéreuse, nous ne sommes pas plus avancés aujourd'hui que ne l'étaient les pathologistes des siècles passés lorsqu'ils dissertaient sur la tuberculose ou sur la lèpre, avant la découverte des agents infectieux capables de provoquer l'infinie variété des lésions que nous connaissons maintenant. Pour la lèpre ou la tuberculose, comme pour le cancer aujourd'hui, on invoquait les puissances mystérieuses de l'hérédité et les diathèses morbides ; et pourtant, la lèpre, la morve, la tuberculose, l'actinomycose sont sorties du cadre obscur des tumeurs pour entrer dans le domaine bien défini des maladies infectieuses.

L'étude des infections est à peine commencée, nous ne pouvons pas nous vanter d'en avoir pénétré tous les mystères. Pourquoi vouloir limiter déjà les modes possibles de la réaction de l'organisme ? La classe des Tumeurs est immense, elle comprend certainement les productions les plus variées et les plus hétéroclites ; pourquoi ne pas admettre comme possible — *et par principe* — qu'à des virus encore inconnus peuvent correspondre des lésions spéciales dont la raison d'être sera expliquée plus tard ? Vis-à-vis des multiples formes de l'infection, l'organisme peut et doit réagir de bien des façons : la nature de l'agent infectieux, le mode et le lieu de pénétration, la virulence variable, les conditions de réceptivité, l'âge ou la résistance de l'animal

infecté peuvent déterminer une très grande variété de lésions pathologiques.

Nous connaissons des virus qui se développent dans l'organisme comme en un vase à culture et sans réaction appréciable des tissus. Il en est d'autres qui provoquent des processus locaux de la part du système phagocytaire et les différents modes de la phagocytose expliquent la formation d'abcès plus ou moins rapidement guéris. Certains provoquent l'intervention de phagocytes mononucléaires : devenus cellules épithélioïdes, ceux-ci sont capables de se fixer au point lésé et d'édifier des tissus hétéromorphes qui ont longtemps été considérés par les pathologistes comme de véritables tumeurs : les tubercules en sont le meilleur exemple.

Il peut même arriver que les éléments fixes des tissus, les cellules nobles des organes dans lesquels se développent ces productions granuleuses, réagissent secondairement. Il n'est pas rare de constater la production de véritables adénomes au voisinage de tissus granuleux dans le foie, le rein, le poumon ou la mamelle : les granulomes tuberculeux, les tumeurs actinomycotiques, les tumeurs à levures en fournissent des exemples.

Dans ce groupe des granulomes lui-même, il est fort possible que certaines tumeurs, dites cancéreuses aujourd'hui, et considérées comme des variétés du sarcome, viennent rentrer plus tard et représenter, à côté du tubercule — la *néoplasie pauvre et misérable* de Virchow — les néoplasies riches et prospères.

Dans les cas que nous venons de passer en revue, la lésion qui suit l'infection est manifestement un processus de défense de l'organisme ; les cellules de type phagocytaire viennent pour englober le parasite ou pour l'isoler, mais nous connaissons aussi des exemples nombreux d'infections où les microbes pénètrent activement dans les éléments des tissus et vivent dans la cellule infectée. Suivant les cas, cette infection peut entraîner la destruction plus ou moins rapide de la cellule, ou la laisser indifférente, ou provoquer son hypertrophie, ou même lui communiquer une vitalité plus grande.

Dans le paludisme ou les piroplasmoses, c'est le globule sanguin qui est infecté et les parasites sont endo-globulaires. Il existe aussi des leucocytozoaires. Les spirilles d'Obermeyer, les spirilles de la poule, ceux de la syphilis peuvent parasiter les cellules conjonctives, hépatiques, ovulaires ; le Tréponème de

Schaudinn provoque excellemment la sclérose des organes.

Les infections coccidiennes nous montrent presque toujours le développement du parasite jeune à l'intérieur des cellules épithéliales de l'intestin, des canaux biliaires ou de glandes variées, et les Coccidies provoquent souvent la production de vraies tumeurs par hypertrophie et multiplication des cellules. Voilà déjà un type d'infection dans lequel la réaction de l'organisme se traduit par le développement d'une tumeur épithéliale — adénome villeux des canaux biliaires du lapin ou adénome de l'intestin chez le mouton — et bien que ces tumeurs ne rap-

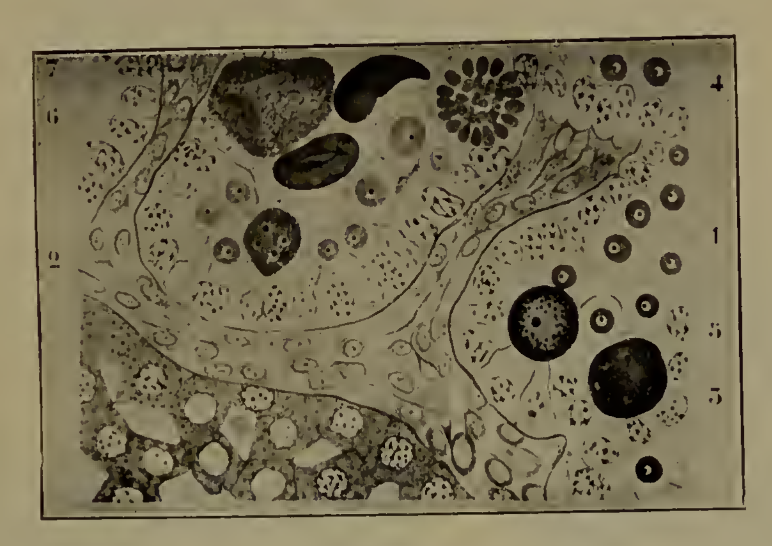


Fig. I. — Formations villeuses dans les canaux biliaires du foie d'un lapin avec différents stades de la coccidie.

pellent que de très loin les tumeurs cancéreuses, elles ont servi de base à la *théorie coccidienne du cancer*.

THÈORIE COCCIDIENNE DU CANCER

Cette théorie était séduisante ; elle a, à un moment donné, passionné des pathologistes et suscité d'innombrables travaux. On avait cru le problème résolu : des coccidies ou tout au moins des protozoaires pouvaient seuls être incriminés, expliquer le mystère des tumeurs cancéreuses.

Dans un rapport au Congrès de Paris en 1900, et dans un mémoire des *Annales de l'Inst. Pasteur*, février 1901, les différentes phases de cette question ont été passées en revue. Les

coccidies du molluscum, celles des psorospermoses, celles de la

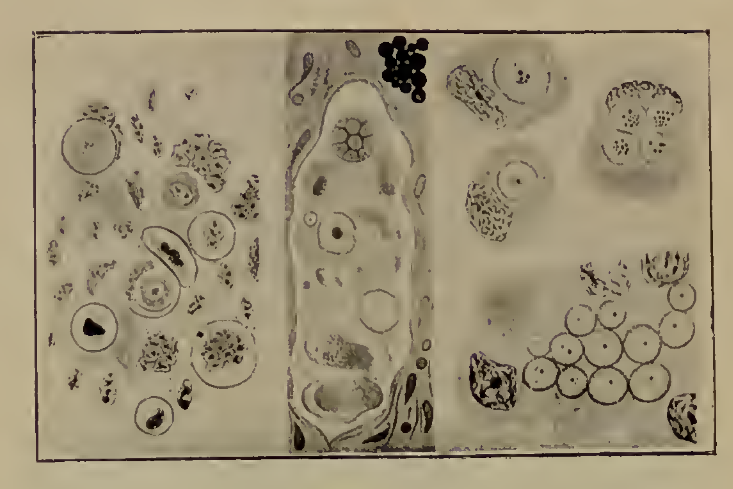


Fig. II. — *A gauche.* — Pseudo-parasites du type Wickham dans un épithéliome.
Au centre. — Pseudo-parasites du type Thoma-Plimmer-Soudakewitch.
A droite. — Pseudo-parasites du type Savtchenko.

maladie de Paget, sont depuis longtemps oubliées : les parasites étaient des cellules cancéreuses ; les inclusions de Thoma, Sjœbring, Foa,



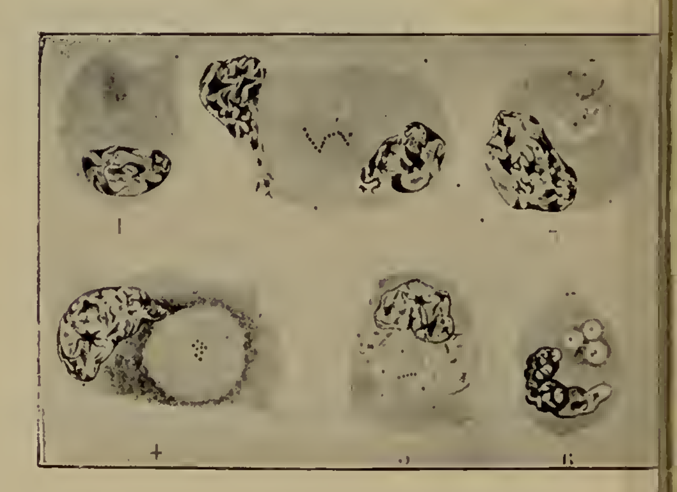


Fig. III. — *A gauche.* — Différents stades de la formation des spermatozoïdes chez le cobaye.

A droite. — Cellules cancéreuses.

1 et 2, Cellules cancéreuses avec archoplasma et centrosomes.

3, Toute la formation archoplasmique entourée d'une vacuole et simulant des parasites intracellulaires.

4-5-6, Différents modes de la sécrétion simulant des parasites logés dans des vacuoles.

Ruffer, Plimmer, Soudakewitch n'ont pas eu plus de suc-

cès : c'étaient des vacuoles de sécrétion muqueuse (fig. II).

Pourtant l'étude minutieuse des tumeurs provoquée par la théorie et faite avec d'excellentes méthodes cytologiques, avait mis en évidence des formations difficiles à interpréter dans l'hypothèse d'une origine cellulaire. Les parasites décrits par Savtchenko méritaient à juste titre de retenir l'attention, à cause de leur ressemblance avec les stades jeunes d'une coccidie intracellulaire et certains pathologistes pensent encore que les figures « en œil de pigeon » doivent être considérées comme une démonstration de l'infection des cellules cancéreuses par quelque Protozoaire encore indéterminé, mais certain.

INCLUSIONS ARCHOPLASMIQUES

Je persiste à penser que l'origine cellulaire de ces inclusions, uniques ou multiples, dans les cellules, n'est pas douteuse. Il est facile de démontrer, sur préparations microscopiques, que les parasites en question ont comme point de départ une évolution très spéciale de l'archoplasma et des centrosomes des cellules cancéreuses : on trouve des homologies évidentes dans l'évolution normale des cellules du testicule ou de l'ovaire : le Protozoaire du cancer reste à démontrer.

Cette interprétation, qui date de 1900, a été acceptée déjà par plusieurs observateurs. J. Farmer, Moore et Walker (*Proc. Roy. Soc.*, série B, t. LXXVI, *Biologic. Sciences*, 28 juin 1905) insistent sur les ressemblances entre les corps de Plimmer des tumeurs malignes et certains constituants normaux des cellules reproductrices des animaux.

Greenough (*Journ. of medic. Research*, t. III, janvier 1905) arrive à des conclusions identiques dans une étude sur les inclusions cellulaires dans le cancer, etc., etc.

De cette étude cytologique des tumeurs, il est résulté une constatation qui n'est pas négligeable : l'homologie de certaines cellules cancéreuses et de certains éléments de l'organisme doués d'une vitalité et d'un pouvoir de division très grands, les cellules sexuelles. Il faut bien admettre que, sous une influence encore inconnue, des cellules différenciées comme celles des épithéliums malpighiens ou glandulaires peuvent revenir à un type cellulaire dont la puissance de multiplication rappelle celle de l'ovule ou du spermatocyte. Les travaux posté-

rieurs de Farmer, Moore, Walker, Bahsford, ont corroboré cette constatation en démontrant, dans la division des cellules cancéreuses, des phénomènes de réduction chromatique en tout point semblables aux phénomènes de réduction qui caractérisent les divisions des cellules sexuelles.

Mais pourquoi ce retour de la cellule au type germinatif, sous quelle influence se produisent les divisions innombrables, bipolaires ou multipolaires, qui accompagnent le développement d'une tumeur cancéreuse? Quel est le facteur ou l'agent de cette fécondation ? Obscur et passionnant problème dont la solution nous donnerait l'explication de la genèse des tumeurs cancéreuses!

Pour les uns, et c'est le plus grand nombre, il faut l'avouer, pour Jensen, pour Ehrlich, pour Bashford, pour Farmer, Moore, Walker, etc., etc., il s'agit d'une désorientation cellulaire, d'une cause organique d'origine interne : il y a une diathèse et une hérédité cancéreuses. Pour les autres, et je suis de ce nombre, l'échec de la théorie coccidienne ne doit pas faire abandonner l'hypothèse du cancer maladie parasitaire, l'hypothèse de quelque cause extérieure, d'un virus cancéreux, macrobe ou microbe, capable, par sa présence ou ses produits toxiques, de provoquer la formation de cellules cancéreuses et les multiplications cellulaires qui caractérisent le cancer.

Si ce virus est encore inconnu, si les voies de pénétration en sont profondément obscures, il n'est peut-être ni logique ni rationnel de les récuser ou de les nier *a priori*.

ÉPITHÉLIOSES ET ÉPITHÉLIOMAS

Les Coccidies ne sont pas les seuls parasites, les seuls virus capables de toucher la cellule épithéliale. Il existe tout un groupe de maladies sûrement virulentes dont l'étude peut fournir des données intéressantes et mérite d'être faite parallèlement à celle du cancer. Elles peuvent jusqu'à un certain point servir de repère, d'indication, pour comprendre les réactions cellulaires si spéciales dans les tumeurs cancéreuses.

C'est à ce point de vue seulement que j'ai appelé l'attention sur les Epithélioses.

Dans la vaccine, la clavelée, le *molluscum contagiosum*, pour ne citer que les principales Epithélioses, la réaction des tissus

vis-à-vis des virus spécifiques ne ressemble en rien aux réactions qui caractérisent les processus infectieux phagocytaires, et nous y constatons des proliférations épithéliales évidentes. Il est vrai que la multiplication cellulaire est toujours arrêtée par les réactions d'immunité de l'organisme : réaction d'immunité très précoce dans la vaccine ou la clavelée, réaction de guérison beaucoup plus tardive déjà dans l'épithéliome contagieux ou le molluscum.

FORMATIONS CHROMIDIALES DANS LA VACCINE

La comparaison entre les tumeurs cancéreuses et la vaccine en particulier s'est faite tout spontanément. Elle date du jour où Guarnieri décrivit dans la petite tumeur vaccinale développée sur la cornée du lapin un parasite analogue aux parasites qu'on avait déjà décrits dans le cancer, une coccidie : le *Cytoryctes vaccinæ*. Les inclusions en question ne sont certainement pas des parasites, mais il est tout à fait remarquable de retrouver dans les cellules vaccinales des formations intra-cellulaires dont l'origine rappelle de très près celle des formations archoplasmiques dans la cellule cancéreuse.

Fig. IV. — Différentes formes des corpuscules de Guarnieri dans la cornée du lapin. — Fixation : Flemming; coloration : rouge de Magenta et picro-indigo-carmin; les pseudo parasites sont logés dans une vacuole périnucléaire.

On connaît la petite tumeur microscopique qui se développe sur la cornée du lapin, inoculée de vaccine. Déjà après quelques heures, on constate des figures de karyokinèse autour du point inoculé, les couches épithéliales deviennent plus nombreuses et, dans les cellules de la petite tumeur en formation, on voit apparaître des corpuscules qui, sur les coupes et après

fixation, paraissent logés dans une vacuole périnucléaire ; ils se colorent énergiquement par les couleurs basiques, très variés comme dimensions, tantôt punctiformes, tantôt amœbiformes, tantôt irradiés, et l'on a beaucoup discuté sur leur vraie nature. Guarnieri, Bosc et bien d'autres auteurs les ont considérés comme des stades variés du développement d'un Protozoaire. Pour Salmon, Metchnikoff, le corpuscule vaccinal pouvait être

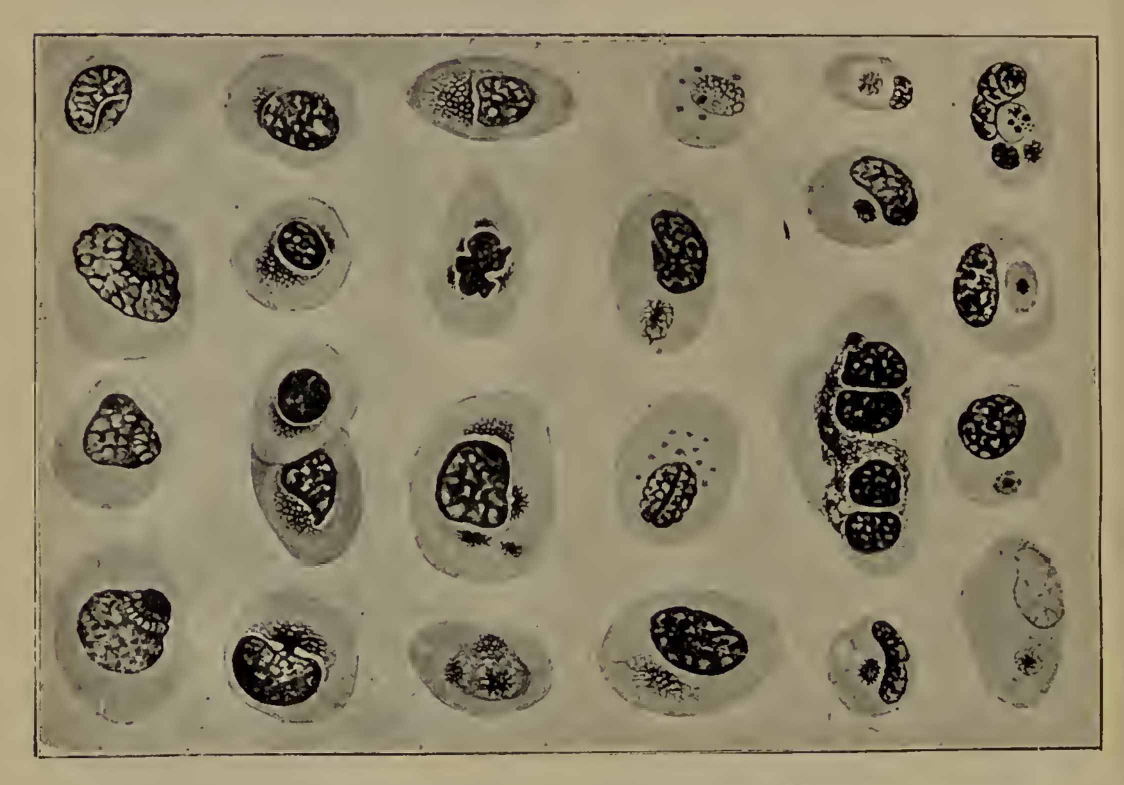


Fig. V. — Cellules de la cornée obtenues par le procédé d'Ewing et colorées par la méthode de Leishman ; les corpuscules de Guarnieri sont constitués de deux parties, un réticulum central coloré en violet (origine nucléaire), un réticulum périphérique coloré en bleu et à peine visible sur le dessin (origine archoplasmique).
La formation entière peut être comparée aux formations décrites dans le cancer.

expliqué par la pénétration de leucocytes à l'intérieur de la cellule épithéliale ; j'avais moi-même jadis accepté cette hypothèse.

De nouvelles recherches m'ont complètement éloigné de cette manière de voir et l'interprétation donnée pour la première fois par Hückel — d'une réaction cellulaire — nous paraît exacte. Ewing en a donné une démonstration excellente que nous devons confirmer. Ewing a montré, par une technique appro-

priée, sur des préparations de cellules cornéennes isolées (obte-



Fig VI. — Coupe d'une pustule vaccinale au 4-5e jour. — Fixation Flemming-Borrel. Coloration : Rouge Magenta et picro-indigo-carmin. Les pseudo-parasites de Guarnieri sont logés dans des vacuoles périnucléaires.
Dans les cellules de la couche basale, on voit, dans la vacuole même, à côté de la formation chromidiale, des granulations très fines que l'on peut considérer comme l'homologue des granulations signalées dans les cellules du molluscum.

nues par application de la lame porte-objet sur la cornée

malade), que le pseudo-parasite était l'homologue d'une forma-



Fig. VII. — Coupe d'une pustule claveleuse cutanée : les cellules ont le noyau vacuolaire caractéristique et la formation chromidiale périnucléaire, soit dans l'ectoderme, soit dans le mésoderme (cellules malpighiennes, cell. glandulaires, cell. endothéliales).

tion chromidiale (v. *Revue* de F. Mesnil, *Bull. Inst. Pasteur*, t. III, p. 314).

Les préparations montrent que le pseudo-parasite est souvent

constitué de deux parties : l'une centrale, probablement issue du noyau, très chromatique et formée par un réticulum coloré en violet (Giemsa ou Leishman) ; l'autre périphérique, réticulée aussi et colorée en bleu. La formation tout entière est manifestement située à la limite du protoplasma et du noyau. Souvent le noyau est comme coiffé par le pseudo-parasite.

L'aspect sur coupes est tout différent (v. fig. IV).

Dans les pustules vaccinales cutanées chez le singe, on peut se



Fig. VIII. — Cellules claveleuses sur frottis. Inclusions chromidiales dans les grandes cellules claveleuses d'origine mésodermique. — Fixation par le Flemming, coloration par Magenta et picro-indigo-carmin.

rendre compte qu'un pareil processus dans la cellule malpighienne aboutit à des formations éléidiniques anormales, comme, dans le cancer, l'évolution archoplasmique aboutit à des produits de sécrétion muqueuse. Ni dans l'un, ni dans l'autre cas, il ne saurait être question de parasite, mais la comparaison des deux processus, très voisins, homologues, dans la cellule vaccinale ou cancéreuse, ne manque pas d'être suggestive au point de vue qui nous intéresse actuellement.

VARIOLE

Dans la variole, les mêmes processus cellulaires se retrouvent plus rapides et compliqués par une fonte cellulaire précoce. Le

noyau est détruit beaucoup plus tôt, la chromatine se ramasse en boules de dimensions variables ou en une boule unique, quelquefois cloisonnée : d'où les formes singulières décrites par Calkins et ses collaborateurs comme stade intra-nucléaire d'un parasite.

Dans la vaccine ou la variole, l'évolution de la pustule est rapide ; en quelques jours, elle se développe et se flétrit, la guérison survient et, à la suite, une immunité solide contre une nouvelle infection.

CLAVELÉE

Dans la clavelée, l'évolution de la pustule est plus lente, la fonte cellulaire moins précoce ; on trouve des inclusions du même type, soit dans les cellules de l'ectoderme, soit dans les cellules endothéliales du type mésodermique et, fait remarquable, la présence du virus dans le tissu pulmonaire se manifeste par la production de véritables adénomes ; j'ai décrit ailleurs ces singulières formations. Elles ont été retrouvées par Bosc.

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Dans le *molluscum contagiosum*, ou dans l'épithélioma contagieux des Oiseaux, la réaction de l'organisme se traduit par une formation épithéliale pure, plus persistante, et qui peut déjà être considérée comme une tumeur véritable du type épithélial.

Chez l'homme, la tumeur se développe assez lentement, elle prend naissance dans les glandes du poil, très symétriquement disposée (en forme de gousse d'ail). Au centre de la tumeur complètement développée, existe une sorte d'ombilic central par où la pression fait sortir un bourbillon blanchâtre formé de cellules épithéliales dégénérées et comme kératinisées. La tumeur fait saillie à la surface de la peau recouverte par la couche malpighienne très distendue. Les coupes montrent qu'elle est entièrement constituée de tissu épithélial et entourée d'une sorte de capsule : elle s'énuclée facilement (fig. IX).

A la périphérie de la tumeur, les cellules de la couche basale paraissent normales, mais, en se développant vers le centre, les cellules deviennent hydropiques, vésiculeuses ; le noyau est refoulé à la périphérie et les loges du protoplasma paraissent

bourrées d'amas granuleux confluents qui donnent à la cellule



Fig. IX. — Tumeur du *molluscum contagiosum*. Coupe totale.

un aspect tout à fait caractéristique (fig. X).

Les frottis de la tumeur colorés par la méthode de Lœffler



Fig. X. — Une partie de la coupe précédente à un fort grossissement. Hypertrophie des cellules de la tumeur et formation de blocs kératinisés.

montrent que ces cellules sont remplies d'un nombre im-

meuse de granulations très fines, invisibles par les procédés ordinaires de coloration. Ces granulations, une fois colorées par la fuchsine de Ziehl, après mordançage par le tannate de fer, ressemblent à s'y méprendre à des éléments microbiens (du type de la péripneumonie) ; ce sont des microcoques réguliers, isolés ou en diplocoques ou en chaînettes, entourés d'une sorte de capsule muqueuse (fig. XI). J'avais décrit ces corpuscules (en décembre 1904, *Soc. de Biologie*) ; Lipschütz vient de les signaler dans le *molluscum contagiosum* (*Wiener klin. Wochenschrift*, mars 1907).

Burnet (*Annales Instit. Pasteur*, sept. 1906) les avait étudiés en détail et avait donné une photographie provenant d'une tumeur humaine.

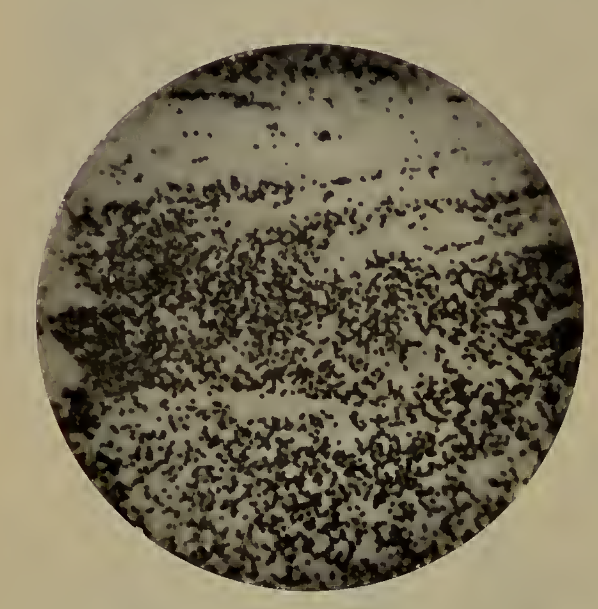


Fig. XI. — Frottis de la tumeur coloré par la méthode de coloration des cils de Löffler. Granulations de type microbien.

Dans l'épithélioma contagieux des Oiseaux, on retrouve les mêmes granulations sur les frottis Sur les coupes, on voit qu'elles se présentent dans les cellules, à côté du noyau, comme des formations granuleuses individualisées, souvent colorées en brun par l'acide osmique ; elles donnent l'impression de colonies microbiennes : cette inclusion tout entière avait jadis été décrite comme coccidie.

Par analogie, on doit se demander si les corps de Negri dans la rage ne seraient pas aussi constitués par l'agglomération d'éléments granuleux de même ordre.

En dehors de l'hypothèse microbienne, les corpuscules en question ne pourraient être que des granulations cellulaires non encore décrites de prééléidine ou de kératohyaline ; les réactions colorantes ne sont pas en faveur de cette interprétation.

Dans la vaccine ou la variole, sur les coupes fixées et colorées par Magenta-picro-indigo-carmin, il est possible de voir, dans la vacuole périnucléaire qui contient la chromidie (corpuscule de



Fig. XII. — Coupe de la peau du pigeon avec tumeur caractéristique.



Fig. XIII. — Portion de la coupe précédente à un fort grossissement. Cellules hydropiques avec amas de granulations sous forme de colonies intra-cellulaires. — Par la méthode de Lœffler, ces amas se résolvent en une infinité de granulations de type microbien.

Guarnieri), des amas granuleux qui correspondent probablement aux formations granuleuses du molluscum (voir ci-dessus, figure V) ; sur les frottis colorés par le Lœffler, il a été jusqu'ici impossible de les mieux caractériser.

Tout récemment, Halberstædter et Prowazek ont décrit dans les cellules épithéliales de la conjonctive, chez des orangs-outangs inoculés avec le trachome, des éléments granuleux de 1/4 de μ de dimension, colorés par le procédé de Giemsa, et logés dans l'inclusion elle-même, sous forme de grains très petits, distincts, colorés en rouge, qui se multiplient rapidement. Ces grains de 1/4 μ représentent, selon les auteurs, un microbe intra-cellulaire qui se multiplie par division et à la présence duquel la cellule réagit par une hyperplasie de la plastine et des substances nucléolaires (ces dernières se colorant en bleu dans l'inclusion).

Dans la vaccine, les auteurs comparent aux petits grains du trachome les « corps initiaux » décrits par Prowazek (corps vus sur coupes, colorés par l'hématoxyline).

Il est possible que les « chlamydozoaires » du trachome représentent, dans cette affection, les grains d'apparence microbienne signalés dans le molluscum ou les amas granuleux, dans les cellules de la pustule vaccinale.

Si l'hypothèse d'un agent virulent, d'un microcoque entouré d'une gaine muqueuse était plus tard confirmée par la culture, les lésions épithéliales de nos épithélioses se trouveraient expliquées par la présence dans la cellule spécifique d'éléments microbiens, capables de provoquer les proliférations cellulaires qui caractérisent ces affections ; et même au point de vue du cancer, il nous a paru intéressant de signaler les faits ci-dessus comme orientation de recherches.

Les expériences de filtration démontrent qu'il s'agit de microbes « petits », mais bien que la vaccine, la variole, la clavelée soient parmi les maladies virulentes les plus sûrement et les plus anciennement connues, bien que les expériences de dilution permettent d'affirmer que les éléments virulents sont en grand nombre dans les lésions spécifiques, la démonstration définitive reste encore à faire.

ÉPITHÉLIOSES ET CELLULES RÉCEPTRICES

Un autre point est à signaler au sujet des Epithélioses. Ces affections sont caractérisées par des spécificités cellulaires strictes comme les maladies cancéreuses. Le virus vaccinal ou variolique ne se développe qu'au contact des cellules ectodermiques ; inoculé sous la peau ou dans le péritoine, il passerait inaperçu, tandis qu'il donne les lésions caractéristiques lorsqu'on le porte au contact des cellules réceptrices. Pour le *molluscum contagiosum,* les cellules réceptrices sont les cellules épithéliales des glandes pilaires. La clavelée est une exception intéressante : de même qu'il y a des tumeurs cancéreuses mixtes, la clavelée peut être considérée comme une épithéliose mixte, puisque les *cellules réceptrices* peuvent être ou des cellules du type ectodermique ou des cellules endothéliales du type mésodermique : les grandes cellules claveleuses, à noyau vacuolisé.

Cette notion de *cellules réceptrices* peut être d'une certaine importance dans l'étude du cancer, nous y reviendrons.

Lésions édificatives, inclusions spéciales, spécificités cellulaires, sont des particularités qui caractérisent les réactions épithéliosiques et les distinguent des réactions développées au cours des infections ordinaires (processus phagocytaires ou granuleux) ; elles les rapprochent déjà des réactions cancéreuses proprement dites, mais elles ne suffisent certainement pas pour qu'il puisse être question de réunir dans un même groupe nosologique Epithélioses et Cancers. S'il y a entre les deux des analogies certaines, il existe aussi des différences profondes.

TUMEURS ET CANCERS

Le mot vulgaire de « Cancer » ne correspond à aucune production bien définie ; il sert communément à désigner, dans le groupe des néoplasmes, les tumeurs malignes, récidivantes, susceptibles de généralisation par la voie lymphatique ou sanguine et capables d'entraîner la mort par une cachexie plus ou moins précoce.

Toute tumeur, au sens actuel du mot, cancéreuse ou non, est caractérisée par le développement exubérant et anormal d'un groupe cellulaire ou de groupes cellulaires complexes ayant ou non leurs représentants dans l'organisme normal ; par simple mesure d'ordre et au nom de l'histologie pathologique, on a groupé les tumeurs en général et les cancers en particulier de par la nature des éléments cellulaires qui prolifèrent : tumeurs simples, — tumeurs mixtes, — tumeurs complexes : sarcomes, fibromes, chondromes, ostéomes, lipomes, myomes, adénomes, épithéliomes, carcinomes avec leurs diverses variétés ou fibro-sarcomes, chondro-sarcomes, chondro-épithélio-sarcomes, etc.

Entre toutes les tumeurs, les sarcomes variés, les chondromes, les épithéliomes, les carcinomes constituent plus spécialement le groupe *certainement complexe* des Cancers.

THÉORIES CELLULAIRES

Les théories les plus diverses ont été émises pour expliquer le développement des tumeurs. Après Bichat, qui enseigna que les tumeurs étaient constituées par des tissus semblables à ceux de l'organisme normal — (jusqu'à lui les tumeurs étaient considérées comme des organismes parasites, doués d'une vie propre) — ; après la théorie du blastème ; après Virchow qui attribuait au tissu conjonctif le pouvoir de donner, par

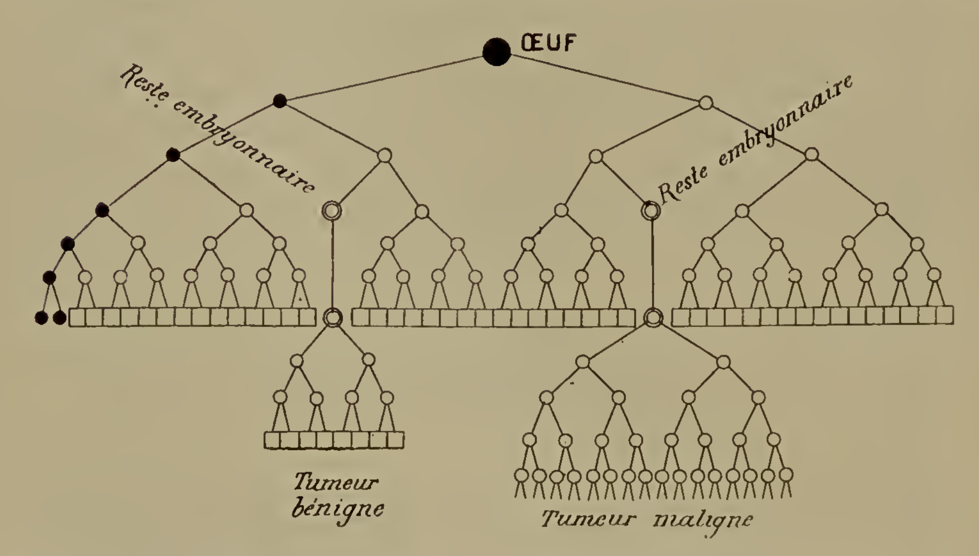


Fig. XIV. — Schéma de la théorie de Cohnheim (Bashford, d'après Boveri).

développement cellulaire, les tumeurs les plus variées, sont venus les travaux de Thiersch et de Waldeyer, sur les tumeurs épithéliales et sur la spécificité cellulaire.

Pour Thiersch et Waldeyer, dans un organisme normal, épithélium et tissu conjonctif de soutènement se maintiennent en équilibre : si, pour une cause quelconque (qui peut être la vieillesse), l'un des deux systèmes cellulaires vient à fléchir, l'autre l'emporte et, par exemple, dans le cas d'un épithélioma, un groupe de cellules épithéliales, échappé à la contrainte du tissu conjonctif environnant, pourra proliférer et devenir le point de départ d'une tumeur.

Dans la théorie de Cohnheim, la plus célèbre et celle qui a eu le plus de succès, le cancer et les tumeurs en général proviennent de groupes de cellules embryonnaires, de « restes embryonnaires », inutilisés au moment de

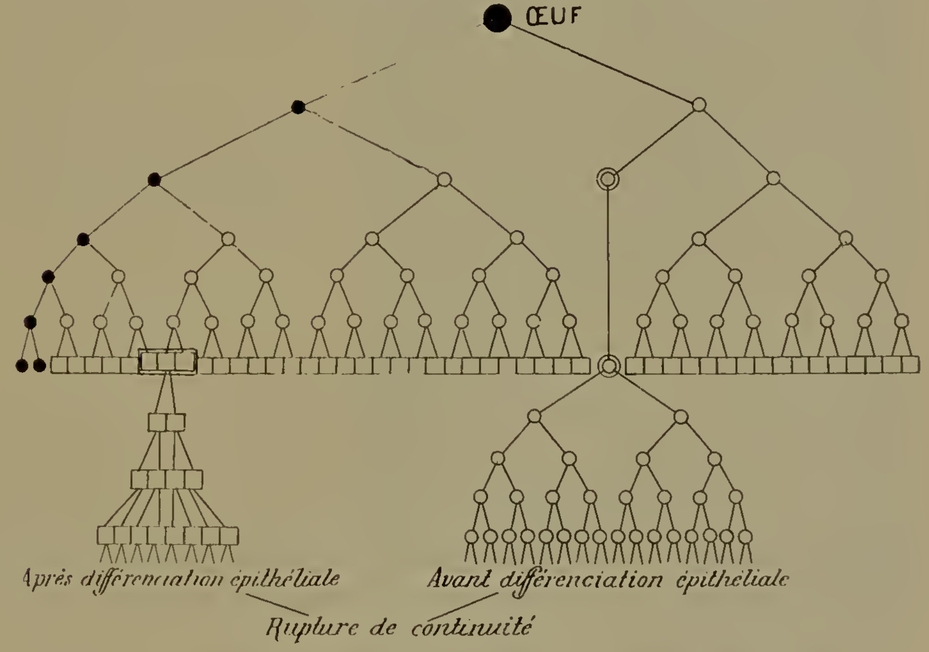


Fig. XV. — Schéma de la théorie de Ribbert (Bashford, d'après Boveri).

la construction de l'organisme, restés à l'état latent, avec en puissance toute l'énergie proliférative des cellules de l'embryon.

La théorie de Ribbert est tout autre, elle veut trouver une base expérimentale dans des expériences de greffe de fragments épithéliaux. Dans cette théorie, les cellules épithéliales, sous forme de petits fragments bien isolés de l'entourage conjonctif, peuvent croître et proliférer indéfiniment. Le développement d'une tumeur serait dû à l'isolement spontané, accidentel, de fragments de tissus par suite d'une rupture d'équilibre ou de continuité organiques (v. fig. XV).

Plus récemment, Farmer, Moore et Walker (1) ont fait ressortir les analogies qui existent entre les cellules cancéreuses et les cellules sexuelles

(1) V. *Bull. Inst. Pasteur*, t. III, p. 782 ; t. IV, p. 446.

sous le rapport des processus de division mitotique. En étudiant les figures de division dans une tumeur en voie de croissance, à la périphérie du néoplasme, ils ont constaté que les mitoses et les divisions cellulaires s'accompagnent de phénomènes de réduction chromatique, en tout semblables aux phénomènes de réduction des cellules sexuelles. Ils appellent « tissu gamétoïde » le tissu qui donne la tumeur et ils décrivent des zones distinctes, correspondant aux spermatogonies, aux spermatocytes, aux spermatides.

Les mêmes auteurs décrivent la formation de noyaux hyperchromatiques, issus d'une fusion de chromosomes leucocytaires avec les chromosomes des cellules cancéreuses. Noyaux hypochromatiques par réduction, noyaux hyperchromatiques, caractérisent les processus cancéreux et suffisent à les expliquer.

Toute théorique est l'hypothèse émise récemment par M. Hallion (*Journ. phys. et path. gén.*, t. IX, 1907), qui veut expliquer les tumeurs cancéreuses par des phénomènes de rajeunissement karyogamique, semblables à ceux qui ont été décrits par Maupas chez les Infusoires dans ses études sur la sénescence et le rajeunissement.

HISTOGÉNÈSE CANCÉREUSE

Avant d'aborder la question toute récente, et de beaucoup la plus importante, du cancer, maladie expérimentale, il n'est peut être pas inutile de préciser, au point de vue de l'histologie

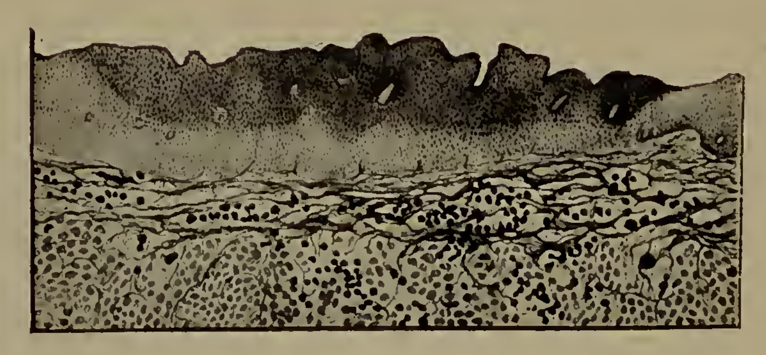


Fig. XVI. — Epithélium buccal au niveau d'une lésion considérée comme leucoplasique.

pathologique, le mode d'apparition et certaines particularités du développement de tumeurs cancéreuses épithéliales que nous choisirons comme exemples. Nous pourrons ainsi opposer à des

théories par trop abstraites, des images concrètes qui nous permettront de comparer les réactions cellulaires qui caractérisent le cancer, de cause inconnue encore, aux réactions pathologiques sûrement virulentes de nos épithélioses.



Fig. XVII. — La même coupe que ci-dessus à la limite du tissu sain.

Les épithéliomas récents, surtout au niveau des muqueuses, sont intéressants à étudier à ce point de vue.

Voici, par exemple, dans les figures XVI, XVII, XVIII, l'histoire d'un épithélioma développé au niveau d'une plaque de leucoplasie; la tumeur au début (sur la coupe faite à la périphérie de la lésion), se présente comme un épaississement du revêtement épithélial intéressant tout au plus 10 à 12 papilles visibles et distinctes. Le tissu déjà cancéreux se différencie facilement du tissu malpighien encore normal qui délimite cette sorte de *pustule cancéreuse*, — le derme est encore intact.

Les cellules de la tumeur sont plus grandes que celles de l'épithélium normal, le noyau est plus chromatique, les figures de division karyokinétique très nombreuses (je n'ai pas pu constater avec certitude des réductions chromatiques) La cellule transformée garde beaucoup plus énergiquement les matières colorantes et la limite entre les cellules saines et les cellules cancéreuses, dans la zone de transformation, est parfaitement marquée par la différence d'aspect. Le protoplasma des cellules cancé-

reuses au repos a un aspect plus dense, granuleux, parsemé de fibrilles orientées dans tous les sens. L'accroissement de cette sorte de pustule cancéreuse se fait latéralement par envahissement de nouvelles cellules ; la transformation se fait *de proche en proche et de jour en jour*, surtout par la couche basale.

Tout autre est le processus d'extension en profondeur, comme le montre la figure XVIII. Du centre *pustuleux* qui peut être considéré comme la souche, le thalle central, partent des bourgeons



Fig. XVIII — Même pièce que ci-dessus, fig. XVI, XVII. A gauche, pénétration de bourgeons cancéreux dans la profondeur.

épithéliaux qui se constituent par la poussée et la multiplication des cellules devenues cancéreuses et à partir de ce moment — pendant que par transformation cellulaire se continue l'accroissement en surface —, dans la profondeur et par multiplication, les bourgeons vont envahir le stroma conjonctif, s'insinuer dans les lacunes, les vaisseaux lymphatiques, pénétrer par effraction dans les glandes, déplacer les cellules préexistantes, puis essaimer au loin dans les ganglions ou les organes profonds.

Les épithéliomas de la langue ou des muqueuses en général, au début, donnent des exemples tout à fait typiques de ces deux temps, de ces deux étapes dans le développement d'un



Fig. XIX. — Epithélioma de la langue. Coupe totale, extension en surface, intéressant plusieurs surfaces papillaires.

cancer (fig. XIX) : la figure ci-dessus montre la zone ectodermique primitivement atteinte et en voie d'extension superficielle ; il s'agissait d'un épithélioma de la langue tout à fait au début, gros comme une lentille ; vers la profondeur, partent déjà des bourgeons cancéreux.

Dans les cancers du sein jeunes, il est souvent possible de saisir les mêmes processus.

1° *La transformation initiale et sur place des cellules normales en cellules cancéreuses.* Ici encore, la transformation se fait *de proche en proche et de jour en jour.* La figure XX montre la coupe de conduits galactophores dilatés, au voisinage de tubes épithéliaux et d'acini encore normaux. Des formations villeuses reconvertes de plusieurs assises cellulaires, bien différentes des cellules normales, marquent le début du processus. Les cellules devenues cancéreuses sont énormes, granuleuses, à protoplasma dense, souvent pluri-nucléées. Beaucoup de ces cellules se détachent dans la lumière du canal ou de l'acinus et acquièrent déjà une certaine autonomie, tout en gardant un vitalité *trop parfaite.* Dans d'autres cas, le début du cancer au niveau des conduits galactophores est marqué par l'apparition, de place en place, dans l'épithélium cylindrique, de cellules hydropiques, vésiculeuses et l'aspect de ces éléments rappelle à s'y méprendre la différenciation des cellules ovulaires dans l'épithélium ovarien, — *ou la formation de cellules avec inclusions dans l'épi-*

thélioma contagieux des oiseaux (voir fig. XIII, p. 15). Ces cellules dans les cancers glandulaires apparaissent, au début,



Fig. XX. — Début de la transformation cancéreuse dans les conduits galactophores dilatés. Villosités et masses cancéreuses.

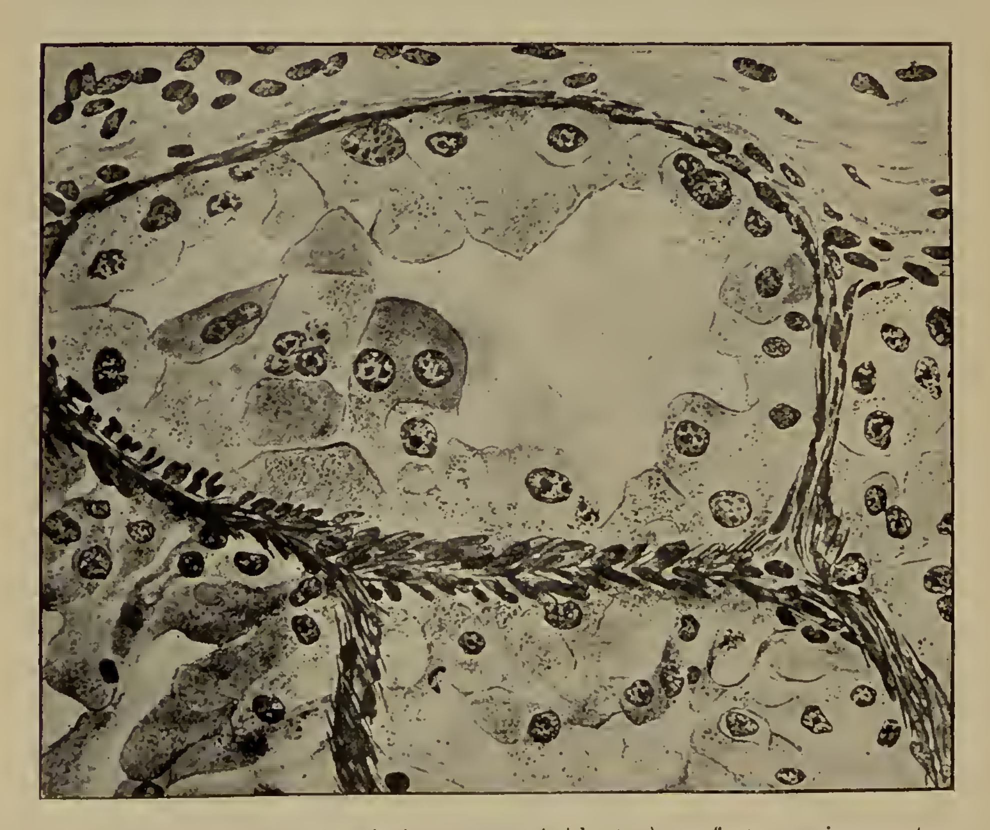


Fig. XXI. — Une portion de la coupe précédente à un fort grossissement. Transformations cellulaires de l'épithélium.

dans la couche basale de l'épithélium : ce sont les cellules de remplacement, encore indifférenciées, qui deviennent cancéreuses, et sont le point de départ des multiplications.

Le processus de transformation initiale, suivant les cancers, intéresse des portions plus ou moins étendues ou plus ou moins profondes de la glande ou des conduits galactophores. Dans les conduits galactophores dilatés, l'aspect villeux de la formation a été souvent considéré par les anatomo pathologistes comme un type spécial de « carcinome dendritique». Dans les cas que nous

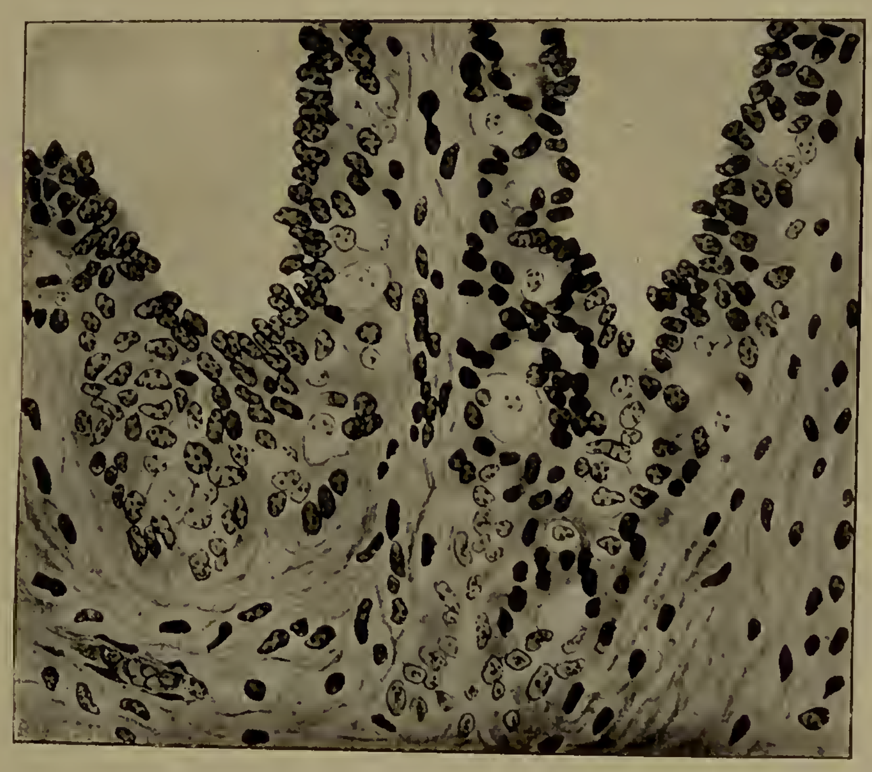


Fig. XXII. — Apparition de cellules claires, cancéreuses, dans la couche basale de l'épithélium des conduits galactophores.

décrivons, la tumeur avait cet aspect dendritique dans ses portions centrales, mais, à la périphérie, le carcinome alvéolaire le plus net envahissait les tissus.

2° *Multiplication des cellules devenues cancéreuses.* — De ce point initial une fois établi, vont partir les cellules cancéreuses, comme dans les épithéliomas des muqueuses. Après irruption dans le stroma conjonctif qui réagit lui aussi (plus ou moins, suivant le type squirrheux ou encéphaloïde du néoplasme), elles vont pénétrer dans les lymphatiques, envahir les acini glan-

dulaires voisins, déplacer et remplacer les cellules glandulaires, pénétrer dans les muscles, s'insinuer à la place des fibres musculaires qui paraissent être digérées, ou fuser dans les conduits lymphatiques — *en file indienne* — très loin et bien longtemps avant que des symptômes apparents puissent laisser supposer une extension aussi grande du processus cancéreux.

Dans les cellules en voie de multiplication active, on peut noter, suivant les types du cancer, les formes les plus variées de la division directe ou indirecte, bipolaire ou multipolaire, et les différents phénomènes de sécrétions cellulaires dans lesquels interviennent archoplasma et centrosomes, formations chromidiales variées.

Ce que nous venons de dire pour un épithélioma des muqueuses ou pour un carcinome du sein, nous pourrions le répéter pour les différents types de cancers épithéliaux dans les différents organes.

VARIÉTÉ DES TYPES MORPHOLOGIQUES

Ces images microscopiques nous paraissent particulièrement suggestives ; on les retrouve dans les cas tout à fait jeunes de cancer de la mamelle ou des glandes sébacées chez la souris ; elles montrent que, dans les épithéliums des conduits galactophores et probablement aussi dans les épithéliums malpighiens, le virus cancéreux, si virus il y a, touche de préférence la cellule basale, encore indifférenciée. L'hétéromorphie que l'on constate dans les différents cancers tient certainement à ce que cette cellule réceptrice, initialement atteinte, peut se développer et se multiplier, soit en gardant ce type indifférencié, soit en présentant, dans la suite du développement de la tumeur, une évolution plus ou moins calquée sur l'évolution normale de l'épithélium intéressé. Cette évolution est variable suivant la région atteinte, *peau, follicules pileux*, *glandes sébacées* etc., etc., ou bien, dans le cas de tumeurs du sein, *épithélium malpighien du mamelon*, *cellules des glandes annexes*, *épithélium des conduits galactophores ou des acini eux-mêmes*. L'épithélioma à cellules cylindriques est l'apanage de l'estomac ou de l'intestin, etc., etc.

Le type du cancer dépend aussi, souvent, du degré de différenciation qu'acquiert la cellule cancéreuse au cours de son évolution ; dans la peau ou les muqueuses, elle aboutit parfois à la formation de globes épidermiques typiques, tandis que dans

d'autres cas elle garde le type basal le plus pur. Il n'est pas rare, surtout dans le cas de carcinomes du sein, que la cellule cancéreuse se présente sous une forme qu'il est quelquefois difficile de caractériser comme une cellule épithéliale ; les tumeurs considérées comme endothéliomes en sont un exemple : elles donnent admirablement le type de la cellule encore indifférenciée, pseudo-ovulaire, avec les formations archoplasmiques considérées jadis comme coccidies.

Nous avons cru devoir insister sur la description des formes de début dans les tumeurs cancéreuses, parce que les faits que l'on peut constater au microscope paraissent difficilement explicables, soit avec l'hypothèse de Cohnheim, soit avec l'hypothèse de Ribbert, soit avec toute autre hypothèse purement cellulaire. Ces théories ne tiennent compte que de la multiplication illimitée de la cellule ou du groupe cellulaire *préétabli*, constituant le « reste embryonnaire » ou le fragment épithélial aberrant, admis comme point de départ. On ne saurait négliger, semble-t-il, le premier temps, la première étape dans la formation cancéreuse, c'est-à-dire la métamorphose *progressive et continue* de la couche ou des couches cellulaires primitivement atteintes. Les images microscopiques semblent montrer que tout se passe comme si quelque agent virulent ou toxique, présent dans la cellule, contribuait à l'extension continue du nodule initial et commandait les divisions cellulaires.

... Et l'on ne peut s'empêcher de comparer l'apparition des cellules hydropiques dans l'épiderme du pigeon atteint d'épithélioma contagieux à l'apparition des cellules anormales vésiculeuses, pseudo-ovulaires, qui marquent les premiers débuts de la formation d'un cancer du sein, soit chez la femme, soit chez la souris.

Hétéromorphie initiale et multiplication secondaire indéfinie, *sans réaction d'immunité*, caractérisent les processus cancéreux ou épithéliomateux.

Hétéromorphie et multiplication limitées bientôt par les réactions d'immunité de l'organisme, caractérisent les processus pustuleux ou épithéliosiques.

EXPÉRIENCES SUR LE CANCER

On a de tout temps essayé d'appuyer sur des expériences les diverses théories du cancer et du développement des tumeurs en général.

Agents irritants. — Dans l'hypothèse de causes irritantes, Martin (1) a injecté de l'huile de croton dans les veines de divers animaux. Hanau (2) a badigeonné au pinceau, avec divers goudrons, des scrotums de rats pendant des mois et des mois, sans résultat appréciable. Albert (3) n'a réussi par aucun procédé d'irritation mécanique ou chimique à produire des tumeurs. Brosch (4) détermine une plaie par contusion sur le dos d'un animal, puis frotte avec du xylol, du xylol paraffiné et recommence pendant 8-12 semaines ; par ce procédé, il obtient des proliférations épithéliales, mais rien qui puisse rappeler une tumeur cancéreuse. Schottländer (5), avec du nitrate d'argent sur la cornée, provoque des multiplications karyokinétiques, bipolaires et multipolaires, etc.

Plus nombreuses sont les expériences faites en vue de démontrer ou d'infirmer les théories embryonnaires du cancer.

Tissus embryonnaires. — Zahn (5), en insérant sous la peau ou dans le péritoine de divers animaux du cartilage embryonnaire, ou même en transplantant un os entier embryonnaire, constate des signes de croissance, et même des exostoses, des enchondromes ; des tissus adultes inoculés dans les mêmes conditions sont attaqués et entrent tout de suite en voie de résorption. Léopold (6), en partant de fragments de cartilage d'un embryon de lapin de 2 cm. 5, obtient une masse cartilagineuse qui atteint 300 fois la taille du fragment initial ; ces productions finissent toujours par la résorption. Birsch-Hirschfeld (7) injecte dans le foie (à chèvre, lapin, poule, etc.) des fragments d'embryon, il observe des débuts de développement, mais toujours la résorption ultérieure. Wilms (8), avec de très jeunes embryons de poulet, obtient des tératomes et des différenciations de tissus embryonnaires (la transplantation ne réussissait que chez certains individus). Féré, A. Marie, Mlle Joffre, ont fait des expériences semblables ; toujours, après une période de croissance, après formation de tératomes plus ou moins complexes, la résorption est survenue.

De tous ces essais, on a pu seulement conclure que les tissus sont d'autant plus facilement résorbés qu'ils sont plus âgés ; des tissus jeunes provoquent moins les processus phagocytaires et ces tissus jeunes peuvent continuer à se développer pendant des semaines et des mois.

Une expérience de Lambert-Lack (9) était intéressante, si elle avait pu

(1) Ce chiffre et les suivants renvoient à l'index bibliographique à la fin de l'opuscule.

être confirmée : cet expérimentateur, après laparatomie chez une lapine, dissocia les cellules ovulaires dans le péritoine même de l'animal et dit avoir obtenu une vraie carcinose avec métastases dans le foie, ou la rate.

Essais de transplantation de tumeur : a) *D'homme à homme.* — Les auto-inoculations d'Alibert (10) au début du xix[e] siècle furent négatives ; négative aussi l'expérience de Senn (11) : cancer épithélial de la jambe greffé au mollet chez l'homme.

Hahn (12), von Bergmann (13), Cornil (14) rapportent des expériences de transplantation positive sur le même sujet. Ces expériences ont été peu nombreuses, et pour cause ; mais les cas rapportés semblent indiscutables et démontrent qu'il fut possible de greffer du tissu cancéreux sur le malade porteur de la tumeur. Transplantation, non infection, fait remarquer Virchow.

b) *D'homme à animal.* — Ces expériences sont innombrables.

La plupart des auteurs concluent négativement et les cas donnés comme positifs : Peyrilhe (1773) (15), Langenbeck (1840) (16), Klencke (1843) (17), Lebert et Follin (1850) (18), Weber (1859) (19), Goujon (1866) (20), Quinquaud (1874) (21), Dagonet (1903) (22), Dagonet et Mauclaire (1904) (23), Gaylord (1905) (24), sont des plus discutables. Les données nouvelles tirées de l'étude expérimentale du cancer chez la souris et chez le rat ne peuvent que nous confirmer dans cette opinion sceptique, étant donné les difficultés que l'on éprouve (nous le verrons dans la suite) pour passer d'une espèce comme la souris blanche à une variété fort voisine, la souris grise, et la non-réussite démontrée des passages du cancer de la souris au rat, — deux espèces pourtant fort voisines.

c) *D'animal à animal de même espèce.*— Plus explicables sont les cas de transplantation chez un animal de même espèce.

Klencke (17) en 1843, avec une tumeur mélanique orbitaire d'une jument, inocule la conjonctive et les glandes lacrymales d'un cheval et constate le développement d'une tache noire sur la conjonctive, avec masses mélaniques dans les glandes.

Goujon (20) en 1866 cite une transplantation de tumeur de cobaye à cobaye. Etait-ce une tumeur? il n'existe pas dans la littérature d'exemple indiscutable de cancer chez le cobaye ou le lapin : je ne connais personnellement que le cas d'un fibrome de l'épiploon chez un cobaye.

Nowinsky (1876) (21 *bis*), Wehr (1889) (22 *bis*), ont rapporté des cas positifs, l'un avec un carcinome nasal chez le chien — 2 succès sur 15 chiens inoculés, avec deuxième inoculation positive ; — l'autre avec un cancer (?) du vagin, probablement la tumeur de Geissler, Smith et Washbourn (23 *bis*), San Felice, Sticker (24 *bis*), Bashford (25), etc. — La transmission de cette tumeur par le coït a été pour la première fois signalée par Powell White.

Enfin Hanau (2) en 1889 décrit chez le rat des transplantations positives (vues après 7-8 semaines), d'un épithélioma pavimenteux corné, par inoculation péritonéale.

TRANSPLANTATION EXPÉRIMENTALE EN SÉRIE

Tous ces faits épars restaient isolés, ils ne pouvaient emporter la conviction ; aussi le mémoire de Morau (1894) (26) doit-il être considéré comme le travail fondamental et le point de départ des recherches, si nombreuses actuellement, faites dans tous les laboratoires sur les cancers de la souris.

Ses études sur la transmissibilité de certains néoplasmes marquent bien le début de la période expérimentale dans l'étude du cancer. Morau, qui travaillait au laboratoire d'histologie de la Faculté de médecine de Paris, eut à sa disposition une souris spontanément cancéreuse (adéno-carcinome de la mamelle) et put faire des séries d'inoculations positives. Le détail des expériences rapportées par l'auteur, expériences poursuivies de 1889 à 1894, suggère quelques réflexions et nous y reviendrons ultérieurement. Dans ces inoculations, fait à noter et difficile à comprendre actuellement, l'incubation est de 3 à 4 mois ; au bout de ce temps seulement, de petits nodules durs apparaissent soit au *point d'inoculation* (à l'aisselle), *soit au pli de l'aine, soit à la vulve*. Morau signale aussi l'apparition de tumeurs sur des souris ayant ingéré des fragments de tumeurs. Il a essayé en vain de démontrer l'hérédité cancéreuse : des souris issues de mères ou de couples cancéreux sont restées indemnes.

Leo Loeb (17), en 1901, obtient des inoculations positives avec un sarcome à cellules rondes, sarcome kystique du thymus chez un rat. Fragments de la tumeur, contenu kystique, introduits sous la peau ou dans le péritoine, ont donné des tumeurs filles, chez des rats de même espèce et une fois chez un rat bâtard blanc-gris.

Une autre tumeur, mixte, adéno-carcinome et sarcome à cellules fusiformes, a été inoculée avec succès (7 générations) : seul le sarcome s'est développé.

Jensen (28), en 1902, eut dans son laboratoire une souris atteinte de cancer spontané, tumeur siégeant sous la peau du dos, et put faire de nombreux passages, avec 40 et 50 o/o de succès. Les tumeurs *filles* se développaient déjà au bout de 12-14 jours. Les souris grises étaient moins sensibles, 20 o/o de succès. Toutes les autres espèces furent inoculées sans succès.

Le tissu finement broyé, filtré, décanté, donne des résultats

négatifs ; la virulence de la tumeur peut être conservée tant que la cellule reste vivante à la température ordinaire ou à la glacière.

Dans les élevages parisiens, il a été constaté des cas nombreux de tumeurs spontanées de la souris et nous avons dès 1902-1903 fait un certain nombre de passages en inoculant à la pipette des fragments de tumeurs : la plupart des tumeurs inoculées ont donné des pourcentages faibles, 10 à 25 o/o de succès, après 15 à 20 jours d'incubation (29).

Nous avons eu depuis une tumeur (en 1905) beaucoup plus virulente et transmissible, presque à coup sûr, sur les souris blanches, jeunes ou vieilles ; elle nous a servi à faire des expériences d'immunité anti-cancéreuse qui seront publiées bientôt, en collaboration avec M. Bridré. Elle a d'ailleurs fait beaucoup de passages dans d'autres laboratoires.

Ces tumeurs de la souris, adéno-carcinomes de la mamelle ou des glandes sébacées, uniques ou multiples sur le même animal (j'ai vu une fois une souris portant 4 tumeurs spontanées et contemporaines), doivent certainement être considérées comme de véritables cancers, malgré l'absence de métastases ganglionnaires ; les métastases par la voie sanguine et en particulier les métastases pulmonaires sont très fréquentes ; nous avons signalé dans les cellules épithéliales de la tumeur des inclusions chromidiales absolument comparables aux inclusions de la vaccine ou de la clavelée. L'étude des tumeurs jeunes montre que les cancers de la souris sont ou des cancers du sein ou des cancers des glandes sébacées, de type corné ou de type glandulaire, et que malgré leur mobilité sous la peau ces tumeurs ont été en relation avec l'extérieur, par les conduits glandulaires.

Nous avons trouvé aussi chez la souris des épithéliomas de la mâchoire avec métastases ganglionnaires (5 cas ; inoculations négatives) ; un lymphôme généralisé et différents types de tumeurs mal classées, non inoculables.

Ehrlich (30) et ses collaborateurs, à Francfort, ont eu de nombreux cas de cancers spontanés de la souris, 250 cas ; 95 ont servi à des inoculations, 15 ont été transplantables avec des pourcentages variables. Ils ont pu inoculer adéno-carcinome, sarcome, chondrome, etc., etc. Ehrlich et Apolant ont signalé la transformation intéressante, à la suite d'une série de passages, d'un épithélioma typique en une tumeur mixte, sarcome et épithéliome.

Haaland (36) a montré qu'il était possible par le chauffage d'obtenir, en partant de la tumeur mixte, le sarcome pur.

Tout récemment encore, Flexner (31) et Michaelis (32) ont signalé des cancers du rat inoculables; et toutes ces observations montrent bien le parti que l'on pourra tirer, au point de vue de l'étude du cancer, d'animaux aussi commodes, aussi prolifiques et aussi peu encombrants que le rat et la souris.

CONDITIONS DE LA TRANSPLANTATION

Tous les faits ci-dessus rapportés prouvent surabondamment que les cancers des animaux sont transmissibles aux animaux de même espèce. La transmission est déjà beaucoup moins sûre sur des variétés d'une même espèce.

Les faits signalés par Michaelis (33) d'abord et tout récemment par Haaland (34) démontrent que l'inoculation expérimentale ne réussit pas également sur les souris blanches, originaires de tel ou tel pays. Les souris anglaises, les souris danoises, les souris allemandes, les souris françaises ne sont pas également sensibles vis-à-vis de l'inoculation d'une même tumeur : nous essayerons d'interpréter ces faits.

La souris grise donne, pour le cancer d'une souris blanche, une proportion de réussites de beaucoup inférieure à celle que l'on obtient avec la souris blanche. Le rat inoculé avec un fragment de cancer de la souris peut garder intactes les cellules de la tumeur, mais celles-ci ne se développent pas; elles restent sous la peau du rat, vivantes pendant des semaines, aptes à se développer chez la souris lorsqu'on les y reporte (Ehrlich).

Toutes les autres espèces animales sont réfractaires.

Le broyage fin de la tumeur, la filtration sur papier, la macération des cellules décantée, le tissu cancéreux desséché ne donnent pas de résultat positif. Il faut, d'après notre expérience personnelle, pour réussir l'inoculation, non pas seulement des cellules intactes (isolées), mais des fragments de tissu cancéreux vivants.

La *virulence* ne résiste pas 24 heures à 37°. A la température de la chambre, elle peut être conservée 12 jours. Nous avons jadis reçu par la poste des fragments de tumeur Jensen, de Copenhague, et ces fragments inoculés à plusieurs souris ont donné des résultats positifs. A la glacière, le tissu cancéreux peut res-

ter vivant longtemps ; dans une expérience d'Ehrlich, il est noté un succès sur 60 inoculations avec un fragment ayant séjourné deux ans à 8°-12°.

Le chauffage à 37° pendant quelques instants a donné, dans les expériences de Clowes et Bæslack (35), une exaltation de la virulence pour les tumeurs difficilement transplantables (la proportion de succès est devenue plus grande), et une baisse de virulence pour les tumeurs donnant dans les conditions normales un fort pourcentage de succès.

Haaland (36) a constaté que les cellules de l'adéno-carcinome étaient plus sensibles à l'action de la température que les cellules du sarcome et a pu, par ce procédé, isoler l'élément sarcome dans les tumeurs mixtes, au laboratoire d'Ehrlich.

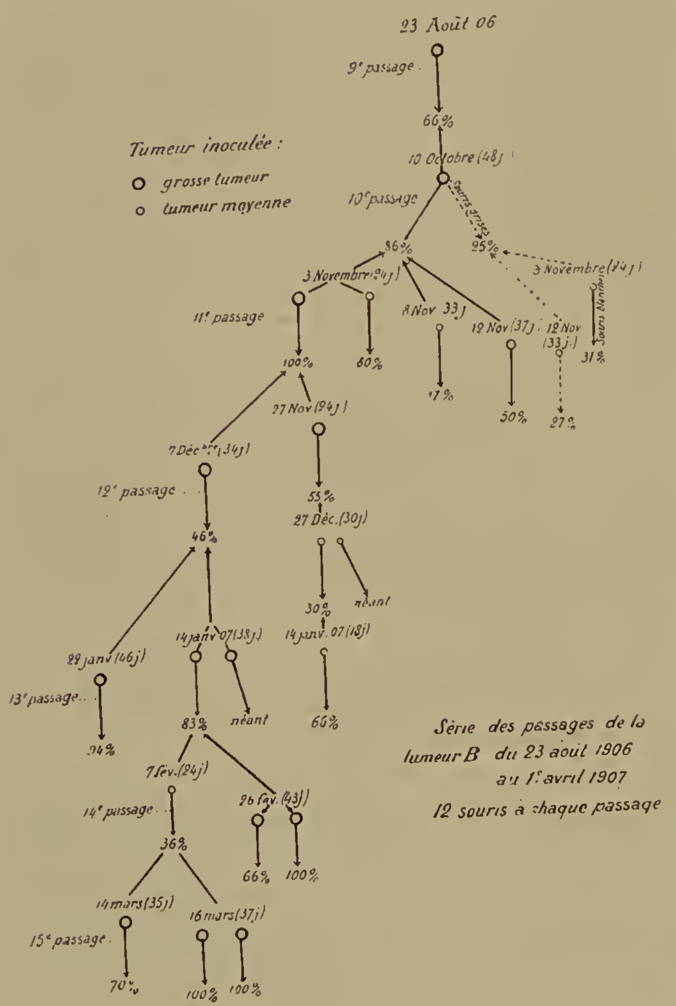
L'acide phénique à 1/4 o/o fait disparaître la virulence en 5' d'après Jensen. Loeb a vu que le KCy à 1/000 empêche la transplantation, tandis que la glycérine après 17-24 heures est sans action.

De toutes ces expériences, on peut conclure que le succès de la transplantation tient à l'intégrité des cellules inoculées et l'étude directe, au microscope, des fragments inoculés conduit à la même interprétation. Rien dans les inoculations expérimentales réalisées jusqu'ici ne met en évidence l'existence d'un virus. L'inoculation positive d'une tumeur cancéreuse ne peut être considérée que comme une greffe.

De cette constatation expérimentale, on pourrait tirer une caractéristique, je dirai même une définition du processus cancéreux et d'une tumeur cancéreuse.

Dans les maladies virulentes *que nous connaissons*, l'inoculation de l'agent parasitaire appelle et crée la cellule réactionnelle ; le bacille tuberculeux provoque des tubercules chez l'animal inoculé, mais c'est l'animal qui fournit les tubercules : la cellule tuberculeuse inoculée n'a qu'une vie éphémère. Lorsqu'on transplante du tissu tuberculeux, on constate que les cellules transplantées meurent ; les nouveaux tubercules ont une autre origine. Et même les tissus de nos Epithélioses, les cellules épithéliales de la tumeur du molluscum, par exemple, ne sauraient être greffées ; elles n'interviennent en rien dans l'inoculation expérimentale ; seul le virus actif, *mis en bonne place*, est capable de créer de nouvelles cellules qui constitueront une nouvelle tumeur.

Rien de pareil *jusqu'ici* dans l'inoculation expérimentale du cancer ou des cancers de la souris ou du rat ; *le rôle de la cellule cancéreuse seul est apparent :* le fragment inoculé croît et se développe comme un organisme étranger dans l'organisme de la souris, qui sert simplement de milieu de culture aux cellules cancéreuses. S'il y a un virus cancéreux, ce virus n'agit même pas sur l'organisme inoculé *dans les conditions réalisées à ce jour* ; il est incapable d'y créer une nouvelle cellule cancéreuse, et je reconnais qu'il y a là de quoi troubler les partisans de la théorie infectieuse du cancer.



Série des passages de la tumeur B du 23 août 1906 au 1er avril 1907
12 souris à chaque passage

PÉRENNITÉ DE LA CELLULE CANCÉREUSE

Bien plus, si l'on s'en tenait aux données de l'expérimentation actuelle, il semblerait que la cellule cancéreuse suffit à elle seule et peut être considérée comme le vrai et seul parasite. L'expérimentation nous dit en effet que toutes les tumeurs développées successivement dans la série des inoculations positives sont entièrement constituées par des cellules filles, descendantes des cellules inoculées à partir du premier cancer spontané. Tout se passe comme si ces cellules cancéreuses une fois créées avaient pris dans l'organisme animal les propriétés des cellules végétales : de même, par un bouturage sur un terrain approprié, on peut indéfiniment reproduire

la souche qui a fourni le cep initial. Ehrlich a fait le calcul troublant de la masse cancéreuse qu'il serait possible d'obtenir en peu de temps et en partant d'un seul groupe cellulaire : il est démontré que la multiplication de la cellule cancéreuse, une fois créée, n'a pas de limites.

Nous avons à l'Institut Pasteur un adéno-carcinome de la souris qui fait des passages depuis plus de deux ans et qui ne paraît pas encore sur le point de perdre sa virulence.

Le schéma ci-contre suffira pour donner une idée du nombre des passages faits dans le courant d'une année, 12 souris étant inoculées à chaque passage. On peut y voir les alternatives de l'inoculation et les différents degrés de virulence des cellules inoculées sans qu'on puisse y constater une loi bien établie. L'avenir dira si ce pouvoir de multiplication, qui peut déjà être considéré comme indéfini, de par les expériences, restera illimité dans le temps.

Cette notion de la pérennité de la cellule cancéreuse, acquise par l'expérimentation et de date toute récente, nous éloigne de tous les faits connus déjà en pathologie ; elle nous paraît fondamentale dans la question du cancer ; elle suffit déjà à distinguer les processus cancéreux de tous les autres processus virulents que nous connaissons, mais elle ne permet pas de conclure à la non existence d'un virus cancéreux.

La cellule cancéreuse porte-t-elle avec elle un agent virulent qui lui sert d'excitant continu et provoque toujours de nouvelles divisions ? ou bien, une fois créée, cette cellule extraordinaire trouve-t-elle en elle-même ou dans l'organisme les éléments d'une multiplication indéfinie et d'une fécondation toujours renouvelée ? ce n'est là qu'une des deux énigmes que nous présente la question du cancer.

Cette maladie cancéreuse expérimentale obtenue par greffe, caractérisée par la seule multiplication cellulaire (bouturage ou greffe) ne peut pas être comparée ni superposée à la maladie cancéreuse spontanée, caractérisée d'abord par l'apparition des cellules cancéreuses dans un organisme jusque-là normal.

Toute théorie étiologique doit expliquer non seulement la durée et la multiplication de la cellule cancéreuse, mais la cause initiale de son apparition.

LE CANCER EXPÉRIMENTAL

IMMUNITÉ ANTICANCÉREUSE

Jusqu'à présent, dans les divers laboratoires, on a surtout étudié la maladie obtenue par le développement de cellules déjà cancéreuses, transplantées. Nous avons signalé le caractère très particulier de ce cancer expérimental dans lequel l'organisme de la souris porteuse n'intervient que comme milieu de culture. La tumeur développée est, au vrai sens du mot, *un organisme parasite* et la série des tumeurs obtenues par les passages ne représente en somme que des *métastases lointaines* de la tumeur initiale.

Toutes les souris ne fournissent pas un terrain favorable, toutes ne sont pas des porte-greffes appropriés. Il y a des individus naturellement réfractaires et d'autres peuvent être immunisés artificiellement. Peut-on considérer ces différents cas de l'immunité anticancéreuse comme superposables aux phénomènes d'immunité dans les maladies virulentes jusqu'ici connues? C'est la question que nous avons maintenant à envisager.

Ehrlich (37) le premier, grâce à un matériel d'étude particulièrement favorable, a consacré à cette question de l'immunité anti-cancéreuse des études fort intéressantes.

Dans la maladie cancéreuse, Ehrlich ne se préoccupe pas du premier stade, de la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse ; il envisage seulement le développement des tumeurs par la multiplication des cellules. Pour lui, la croissance d'une tumeur a sa cause dans des modifications intimes de la nutrition cellulaire, un cancer ne peut procéder que de cellules dont les récepteurs nutritifs possèdent vis-à-vis des substances assimilables une avidité plus marquée que les cellules du corps, ces récepteurs dans les deux cas n'étant pas essentiellement différents. Pour lui, il faut admettre non pas une exaltation d'activité des cellules de la tumeur, mais plutôt un amoindrissement dans la vitalité des autres cellules de l'orga-

nisme : et cela, à cause des expériences d'inoculation de tumeurs spontanées, qui sont rarement positives. Les insuccès nombreux semblent indiquer que l'avidité des cellules cancéreuses n'est pas supérieure à l'avidité des cellules de *l'organisme-souris moyen et normal.* Seules les tumeurs extraordinairement virulentes peuvent faire exception. D'où la conclusion, pour Ehrlich, qu'une tumeur ne peut se développer que dans un organisme affaibli. Ainsi s'explique la fréquence du cancer dans la période tardive de l'existence, la transformation de tumeurs bénignes en tumeurs malignes quand le sujet porteur avance en âge ; de là l'importance essentielle de l'organisme dans la genèse du cancer, l'importance aussi du facteur hérédité. Cette conception étiologique participe à la fois des théories de Cohnheim, de Ribbert, de Thiersch et Waldeyer ; elle est purement cellulaire.

Les faits d'immunité naturelle contre le cancer ont conduit Ehrlich à sa théorie de l'*immunité athrepsique.*

IMMUNITÉ ATHREPSIQUE

Si on inocule à un rat une tumeur cancéreuse de la souris (ultra-virulente), on peut constater, pendant les premiers jours, une croissance aussi marquée que chez une souris-témoin ; il se forme un « manteau de cancer » extraordinairement épais qui enferme les restes de la suspension inoculée, devenue nécrotique. Sarcome et carcinome se comportent de même. Mais à partir du 6e-8e jour, quand elle est déjà grosse comme une amande, la tumeur se met à régresser pour disparaître totalement après un nouveau temps de 8-14 jours. Prise au moment de son apogée et inoculée à un deuxième rat, la tumeur ne donne aucun développement, tandis qu'elle est encore très virulente pour les souris et on peut indéfiniment continuer les transplantations en zig-zag, rat-souris-rat etc., sans que se trouve affaiblie l'aptitude des cellules à se multiplier.

Ces faits prouvent, d'après Ehrlich, que l'immunité du rat ne tient pas à des anticorps préexistants : la tumeur n'aurait pas eu de croissance initiale. Ils ne démontrent pas non plus une immunité active du rat, puisque la conservation de la virulence persiste pour la souris. Il manque au rat une *substance X*, présente chez la souris, indispensable au développement du cancer. Les débuts de croissance chez le rat sont dus à la présence d'un

peu de substance X, introduite avec le matériel injecté. Cette immunité par défaut de substance est appelée « immunité athrepsique ».

Mais comment expliquer alors les cas d'insuccès chez les souris lorsque le pourcentage n'atteint pas 100 o/o ? Il faudrait admettre que certaines souris, elles aussi, manqueraient quelquefois de la substance X.

Ehrlich veut démontrer la présence de la substance X chez les souris et il donne à l'appui de la théorie les expériences suivantes : une souris inoculée une première fois avec succès, est réfractaire, lorsque la tumeur s'est développée, à toute nouvelle transplantation : la première tumeur attire à elle la substance X indispensable, en dépouille totalement l'organisme de la souris et de là l'état réfractaire vis-à-vis de la deuxième inoculation.

Nous ferons remarquer que les cellules cancéreuses introduites chez la souris apportent avec elles, *comme dans les expériences chez le rat*, un peu de substance X : la théorie exigerait qu'il y eût au moins un début de développement.

Là n'est probablement pas l'explication des faits rapportés par Ehrlich et très exacts d'ailleurs. Nous avons nous-mêmes répété les expériences, dans les conditions indiquées, et avec le même résultat.

Mais les résultats sont tout différents avec une autre technique.

Ehrlich inocule à la pipette des portions de tumeurs broyées, en suspension dans l'eau physiologique : nous insérons sous la peau de la souris, avec un trocart, un fragment unique de tumeur, simplement transposé. Dans le premier cas, et lorsque l'inoculation est positive, l'examen microscopique montre qu'une partie seulement de la suspension broyée donne un développement, les autres fragments, les cellules isolées, sont résorbés et peuvent donner naissance à des anticorps cytolytiques qui empêcheront la croissance de fragments apportées par la deuxième inoculation. Il y a croissance de la tumeur initiale, parce que les anticorps supposés demandent un certain temps pour apparaître ; ils n'empêcheront pas le développement, une fois la soudure faite, du fragment resté vivant à l'organisme souris. Mais ces anticorps cytolytiques peuvent parfaitement suffire pour empêcher les premiers débuts de la greffe, quand les soudures vasculaires ne sont pas établies.

Dans le deuxième cas, transposition au trocart, le microscope



Fig. XXIII. — Tumeur B à un faible grossissement. Type glandulaire très net.

montre que le fragment tout entier se développe et grossit en donnant la tumeur ; dans la majorité des cas, il n'y a pas de



Fig. XXIV. — La même tumeur à un fort grossissement. L'épithélium est à cellules cylindriques.

produits résorbés, et l'expérience de réinoculation faite dans les

mêmes conditions après 8 jours, 15 jours, 3 semaines, lorsque la première tumeur est déjà grosse, donne un résultat positif. Je conserve une douzaine de souris, en bocaux, qui montrent deux tumeurs successivement développées chez le même animal, et deux tumeurs de même origine. Dans une expérience faite sur un lot de 12 souris, la première injection fut pratiquée sur le côté gauche avec la tumeur Jensen, et la seconde, à 15 jours d'intervalle, sur le côté droit avec la tumeur B ; les tumeurs Jensen étaient déjà grosses sur 5 animaux, moyennes sur 3, absentes chez 4. Les tumeurs B se développèrent d'une



Fig. XXV. — Tumeur Jensen. Dégénérescence centrale des bourgeons cancéreux.

façon tout à fait parallèle et avec le même pourcentage : grosses sur 5 souris, moyennes sur 3, absentes sur 4.

De la même façon et par défaut de substance X, Ehrlich explique l'absence de métastases dans le cas de tumeurs très virulentes, ou l'exiguité des métastases sur les souris qui portent des tumeurs initiales volumineuses : une tumeur peu virulente donnerait plus facilement des métastases qu'une tumeur très virulente. La théorie semble en contradiction avec les faits, si souvent constatés en pathologie humaine, de ganglions métastatiques énormes ou de tumeurs secondaires beaucoup plus développées que les tumeurs initiales : cancer du pénis et cancer de

la région inguinale; cancer de l'estomac et cancer du foie.

Les faits sur lesquels s'appuie la théorie de l'immunité athrepsique ont probablement d'autres explications.

GREFFE ET CANCER

N'oublions pas que, dans le cancer expérimental, il s'agit de greffes cancéreuses et non d'inoculations virulentes. S'il y a un virus, ce virus est masqué par la cellule cancéreuse qui joue le premier rôle apparent et les résultats positifs ou négatifs sont à comparer non pas à des injections de virus, mais à des réussites ou a des insuccès de greffe.

Nous connaissons mal cette question de la greffe des tissus animaux. Le cancer expérimental de la souris ou des animaux en général paraît devoir être un excellent sujet d'étude et un moyen très délicat pour mettre en évidence des différences (imperceptibles par tout autre procédé) dans les propriétés humorales ou phagocytaires d'organismes en apparence tout à fait semblables.

A ce point de vue, les expériences de Haaland (38) nous paraissent des plus suggestives. Tous ceux qui ont inoculé des tissus cancéreux de souris à souris ont remarqué que des tumeurs, au début peu virulentes, finissent par être transplantées facilement et donnent des pourcentages élevés. L'inoculabilité se maintient avec des alternances dans le succès des passages, variables avec chaque tumeur. Nous avons donné ci-dessus et comme exemple, à la page 34, la série des passages de la tumeur B du mois d'août 1906 au mois d'avril 1907. Il y a comme une période d'acclimatement, d'adaptation des cellules greffées à la race des souris porte-greffes.

La tumeur Jensen a été surtout étudiée à ce point de vue et sur des souris de différents pays. Michaelis avait signalé que les souris de Berlin étaient réfractaires à la tumeur Jensen, tandis que les souris danoises donnaient 70 à 80 o/o de succès. Nous-mêmes (39) à Paris, en collaboration avec Haaland, avons eu au début, sur les souris parisiennes, un faible pourcentage de la tumeur Jensen; il a été en s'améliorant, mais n'a jamais dépassé 30 à 40 o/o.

Haaland a récemment repris cette question en utilisant le sar-

come d'Ehrlich. 4 souris de Christiania, 6 souris de Berlin ont été inoculées. Toutes les souris berlinoises ont eu des tumeurs énormes et sont mortes en 3-5 semaines. Les souris norvégiennes n'ont montré qu'un épaississement du tissu cellulaire au point d'inoculation, résorbé bientôt. Il en a été de même pour des souris de Copenhague. Des résultats plus favorables ont été donnés par les souris de Hambourg. Voici en tableau le résumé des expériences.

128	souris Berlin. . .	ont donné	124	tumeurs	97 o/o	de succès
143	— Hambourg.	—	35	—	24 o/o	»
16	— Copenhague	—	0	—	0 o/o	»
6	— Christiania (1)	—	0	—	0 o/o	»
15	— Christiania (2)	—	0	—	0 o/o	»

D'où la conclusion que la *virulence* de la tumeur est toute relative.

Deux facteurs interviennent dans le succès de la transplantation : 1° la nature de la tumeur : 2° l'organisme de l'animal inoculé.

Vis-à-vis de tumeurs différentes, des souris de même origine peuvent se comporter de façon différente aussi.

Haaland a mélangé, par le broyage, carcinome Jensen et sarcome d'Erlich ; il a injecté le mélange à 6 souris danoises et à 6 souris berlinoises.

Les souris de Berlin ont toutes donné sarcome pur sans carcinome.

Les souris danoises ont donné seulement 1 carcinome Jensen sans sarcome.

Haaland rapporte une expérience intéressante de souris berlinoises inoculées avec tumeur Jensen, sans succès, puis, après trois semaines, réinoculées avec sarcome d'Ehrlich. Toutes les souris présentaient un néoplasme au point de réinoculation malgré l'injection préalable du carcinome. Et Haaland, se plaçant au point de vue de la théorie d'Ehrlich, en conclut que les groupes récepteurs des deux tumeurs sont différents. Notre expérience rapportée ci-dessus (tumeur Jensen et tumeur B inoculées sur les mêmes souris à 15 jours d'intervalle) s'interpréterait de même façon avec la théorie d'Ehrlich.

Fait intéressant à signaler dans ce mémoire : les souris de Berlin, originairement très sensibles au sarcome d'Ehrlich, après un séjour de plusieurs mois en Norvège, sont devenues relativement réfractaires vis-à-vis de cette tumeur. C'est là un fait qui

nous paraît du plus haut intérêt au point de vue de l'immunité anticancéreuse.

Toutes les expériences concordent pour montrer que des modifications très délicates dans l'organisme de la souris, peut-être dues au régime alimentaire, solide ou liquide, peuvent avoir une très grande influence sur le sort de la greffe cancéreuse.

Des modifications légères, inappréciables, feront d'une souris un mauvais porte-greffe. Ces faits ne sont pas isolés dans la science ; les expériences de Rosenau ont montré que des cobayes nourris avec de la viande de cheval étaient sensibilisés vis-à-vis de l'inoculation du sérum équin. D'une communication orale du docteur Zalensky, il résulterait que les populations tartares, dont la nouriture a pour base la viande de cheval, présentent avec excès des accidents graves et sont hypersensibles lors de l'injection de sérum anti-diphtérique, et il paraît tout indiqué d'orienter les recherches dans cette voie avec le cancer expérimental.

Pourquoi ne pas rechercher, par exemple, si des souris cancéreuses soumises à un régime alimentaire donné — variations dans les sels, potassium, sodium, calcium, etc. etc., — ne donneraient pas des tumeurs plus facilement inoculables à des souris soumises au même régime ? ou, encore mieux, si des souris alimentées avec du tissu cancéreux et inoculées avec ce même cancer ne donneraient pas une plus forte proportion de succès que les souris neuves ? L'étiologie du goître semble déjà poser la même question. Elle est abordable expérimentalement et tous ces faits confirment l'hypothèse que la cellule joue le rôle essentiel dans la transmission expérimentale du cancer : l'inoculation est avant tout une greffe. La question de race et d'espèce a une grande importance au point de vue des hybridations possibles ; elle n'en a certainement pas moins dans la question qui nous occupe ici ; la souris porte-greffe qui reçoit les cellules cancéreuses doit entrer en ligne de compte autant que la tumeur inoculée elle-même. Le problème de l'étiologie du cancer est tout autre.

IMMUNITÉ ACQUISE ET IMMUNITÉS CROISÉES

Aux mêmes conclusions vont nous conduire les expériences *d'immunité acquise* contre le cancer, chez les souris. Ehrlich le

premier a annoncé que des souris inoculées avec un virus faible étaient immunisées contre l'inoculation d'une tumeur virulente ; déjà une seule inoculation donne 50 à 90 o/o d'insuccès ; on renforce la résistance par plusieurs inoculations. L'immunité apparaît après 7-14 jours et dure des mois. L'immunité est d'autant plus forte que l'inoculation préparatoire est faite avec une tumeur plus virulente. Il est exceptionnel qu'on réinocule avec succès une souris chez laquelle n'a pas pris une tumeur très virulente.

2° Deuxième point capital pour Ehrlich : il importe peu que l'inoculation préparatoire soit faite avec tel ou tel type de tumeur ;



Fig. XXVI. — Chondrome transplantable. D'après une préparation du professeur Ehrlich.

sarcome vaccine contre carcinome, carcinome contre sarcome, etc. ce serait une sorte de *Panimmunité*. Vis-à-vis du chondrome, cette vaccination existe, mais elle est plus difficile à mettre en évidence, on note des retards considérables dans le développement de la tumeur, et ce retard s'explique par un état d'immunité initial dû à l'inoculation des tumeurs vaccinantes, puis cette immunité disparaît peu à peu et les cellules du chondrome restées vivantes sous la peau de la souris commencent à se développer vers le 3e ou le 4e mois.

TUMEURS MIXTES

On a voulu tirer de ces faits la notion d'une cause commune aux diverses variétés de tumeurs, et cette idée s'est trouvée ren-

forcée par la constatation, si remarquable, d'une transformation



Fig. XXVII. — Sarcome transplantable. D'après une préparation du professeur Ehrlich.

possible, dans la série des passages, d'un épithéliome en sar-

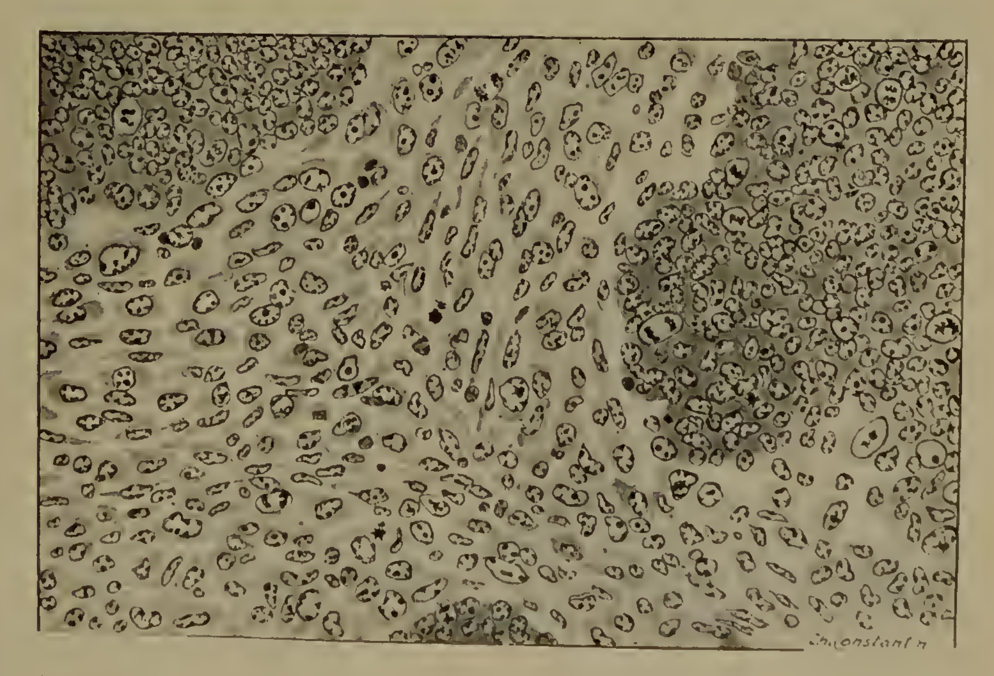


Fig. XXVIII. — Tumeur mixte. D'après une préparation du professeur Ehrlich.

come. Dans un 1er cas de transformation, le point de départ fut un carcinome à type alvéolaire ; à la 10e génération, on constate la transformation du stroma en sarcome. En 4 générations, le type sarcome devint tout à fait pur. Ce type sarcome persiste encore à la 50e génération.

Un autre cas provient d'un mélange de tumeurs inoculé, tumeurs parvenues respectivement au 19e, 21e, 23e, 33e passage. Dès la 10e génération à partir du mélange, apparurent des traces de sarcome dans le stroma ; la tumeur resta mixte pendant 20 générations, mais les cellules sarcomateuses, au lieu d'être purement fusiformes, sont polymorphes et se rapprochent du type des cellules rondes.

Ces faits demandent des confirmations ultérieures : ils sont à comparer au cas de Loeb : tumeur mixte de la thyroïde du rat dans laquelle les éléments composants étaient « si bien séparés qu'une partie de la tumeur était un adéno-carcinome typique, et l'autre un sarcome à cellules fusiformes » : seul le sarcome fut transplanté avec succès. Chez l'homme, dans un cas de cancer de l'amygdale, j'ai pu trouver un pareil type de tumeur mixte et ces tumeurs mixtes peuvent s'expliquer très bien dans l'hypothèse d'un agent virulent capable de toucher les deux catégories de cellules. La clavelée, parmi les Epithélioses, nous fournit un exemple typique de virus semblable.

Cette vaccination réciproque des types les plus variés de tumeurs cancéreuses paraissait être un fait de première importance dans l'histoire du cancer, mais l'interprétation des résultats a été contestée.

Michaelis (40) a fait remarquer que l'immunité n'est pas toujours conférée à la souris par l'inoculation préalable d'une tumeur qui ne prend pas. Des souris non préparées donnent par exemple 60 o/o de succès ; des souris ayant reçu une inoculation préalable, non développée, donnent à l'épreuve 12 o/o. Des souris 3 fois inoculées sans résultat, auraient même pris une tumeur à la 4e injection.

Nous avons eu nous-mêmes des lots de souris ayant donné, avec une 1re inoculation, 55 o/o de succès et qui ont encore fourni, à une 2e transplantation sur les souris à tumeur avortée, 12 à 15 o/o ; les troisièmes transplantations sont restées négatives.

Ici encore, la variété des résultats obtenus tient fort probablement à la différence des techniques d'inoculation. (Michaelis

n'indique pas dans son mémoire la technique employée et les quantités de tissu cancéreux introduites sous la peau de la souris).

IMMUNITÉ CYTOLYTIQUE

On peut admettre comme établi qu'une souris ayant reçu un broyage abondant de tumeur cancéreuse possède l'immunité vis-à-vis d'une nouvelle transplantation et nous sommes enclins à considérer cette immunité acquise comme due à la formation d'anticorps par résorption des fragments inoculés. Mais l'insertion sous la peau, à l'aide d'un trocart, d'un tout petit fragment, même dans le cas d'une tumeur ultra-virulente, ne donne pas à coup sûr l'immunité. Il y a là une question de dose, de quantité de cellules résorbées, qui joue certainement un grand rôle et Bashford, dans son dernier rapport, signale avec raison l'importance de ce facteur.

Michaelis indique encore que les cancers de souris grises sont difficilement transplantés sur des souris blanches, que la tumeur Jensen prend bien sur des souris de Copenhague et pas du tout sur des souris berlinoises : ce sont là d'excellentes conditions pour des expériences d'immunisation croisée, lorsqu'on a comme tumeur d'épreuve une tumeur virulente.

Michaelis n'a pas pu immuniser des souris blanches en les préparant avec des cancers de souris grises, ni des souris berlinoises avec des tumeurs de Copenhague.

Le même résultat négatif a été constaté en employant des cancers de souris de même espèce dont les cellules furent tuées par le chloroforme.

15 souris préparées . . .	67 o/o
20 témoins.	55 o/o

Résultat négatif encore avec des cellules de tumeur chauffées 1/4 d'heure à 46° ou à 70°.

28 souris préparées. 3 injections à 12 jours d'intervalle . . .	57 o/o
25 témoins	76 o/o

Avec des cellules du foie de souris, on obtient, d'après Michaelis, une immunité certaine, mais peu considérable.

3 injections à 7 jours d'intervalle. Inoculation d'épreuve 15 jours après la dernière injection.

20 souris traitées . .	30 o/o de succès, tumeurs moyennes
18 souris témoins . .	72 o/o tumeurs grosses

Le lait de vache, l'encre de Chine n'immunisent pas.

Michaelis explique ses résultats, différents de ceux d'Ehrlich, par une virulence moins grande de son matériel. La tumeur d'Ehrlich, très virulente, pourrait être réinoculée avec succès.

Schœne (41) a étudié l'immunité des souris obtenue par des inoculations d'organes embryonnaires variés et d'abord des embryons de souris.

28 témoins donnent 7,14 o/o échecs.

13 traités par 8 injections embryonnaires donnent 46,15 o/o d'échecs.

Dans une deuxième expérience, les souris reçoivent seulement 2 injections intrapéritonéales de tissus embryonnaires, 0 cc. 6, à 14 jours d'intervalle; épreuve 14 jours après la dernière injection.

Après 4 semaines, les résultats sont :

Souris témoins . .	16,67 o/o échecs
Souris traitées . .	66,67 o/o échecs

Avec du foie broyé, 5 injections intrapéritonéales en 54 jours; épreuve 9 jours après la dernière injection :

28 témoins. .	7,14 o/o insuccès
7 traitées . .	28,57 o/o insuccès

Avec testicules, 4 injections intra-péritonéales :

29 témoins. .	17,24 o/o insuccès
9 traitées. .	33,33 o/o insuccès

Schöne a inoculé aussi des embryons de poulet et du cancer humain : les souris ont montré un certain degré d'immunité.

Nous avons, avec M. Bridré, fait un certain nombre d'expériences en employant des tissus de souris ; 3 inoculations de 1 cc. d'une macération épaisse de tissu hépatique, splénique, testiculaire, à 12 jours d'intervalle :

La rate a donné chez les souris inoculées 0 tumeur ; vaccination parfaite ;

Le foie a donné chez les souris inoculées 12 o/o tumeurs au lieu de 55 o/o chez témoins ;

Le testicule a donné chez les souris même pourcentage que chez les témoins.

Avec des tissus de souris, on a certainement une immunité appréciable et, bien que cette immunité soit plus facilement obtenue et plus sûrement avec le tissu même des tumeurs, on doit se demander si les immunités croisées d'Ehrlich ne s'expliquent pas par le seul fait que les produits vaccinants sont des tissus de souris.

Bashford (42), dans son dernier Rapport (1906-1907), a publié des données très intéressantes sur l'immunité anticancéreuse et ces résultats ont une grande valeur de par le nombre des souris inoculées.

Bashford constate que la souris devient terrain impropre à l'inoculation :

1° dans le cas de guérison d'une tumeur antérieure (et positive) ;

2° dans le cas où une inoculation (même négative) a produit une absorption de tissu cancéreux ;

3° après inoculation de globules sanguins de souris (non de sérum) ;

4° après maladies infectieuses diverses qui dépriment l'énergie digestive.

L'inoculation de tissus cancéreux ou de globules sanguins d'autres espèces ne modifie pas les conditions de succès chez la souris.

Voici les conclusions de son rapport :

a) La protection conférée est plus grande dans le cas 1° que dans le cas 2° ;

b) Il n'y a pas de relation entre la protection conférée par un tissu cancéreux inoculé et l'énergie ou la virulence de la tumeur ;

c) La protection est proportionnelle à la quantité absorbée ;

d) La portion absorbée (il y en a toujours) peut gêner la croissance des cellules qui survivent ;

e) Cette vaccination n'a rien de comparable aux vaccinations connues.

Nous pouvons faire nôtres ces conclusions, en y ajoutant l'immunité possible par des tissus variés de souris (la rate ou le foie) et la remarque déjà faite que des souris femelles pleines sont remarquablement réfractaires.

Bashford dit avoir observé des cancers spontanés chez des souris qui paraissaient avoir été complètement réfractaires à la greffe. Fait d'un grand intérêt s'il est confirmé.

VACCINATION ET CANCER SPONTANÉ

C'est là actuellement un des points les plus importants à fixer dans la question du cancer. Il est tout à fait indiqué d'introduire dans des élevages plus particulièrement cancéreux des souris vaccinées et des souris témoins, pour établir le pourcentage des cancers spontanés qui surviendraient dans l'un et l'autre lot. Faite sur un nombre suffisant de souris, l'expérience permettrait des conclusions fermes ; une pareille vaccination serait certainement sans danger dans l'espèce humaine, étant

donnée l'innocuité absolue des produits cancéreux vaccinants lorsqu'on a la précaution de broyer les cellules.

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

Au point de vue thérapeutique, les tissus cancéreux inoculés sur les souris portant une tumeur déjà développée ont donné de mauvais résultats et ces inoculations paraissent plutôt accélérer la marche de la maladie expérimentale. Dans plusieurs expériences, l'inoculation de macération de cellules cancéreuses a paru tuer les animaux très rapidement.

SÉROTHÉRAPIE

Les essais de sérothérapie anticancéreuse, spécifique pour le cancer de souris, ne sont pas bien encourageants. Depuis la première note de Jensen (43), avec résultats inconstants, Gaylord, Clowes et Baeslack (44) ont publié des observations de souris traités par le sérum de souris guéries de cancer.

133 souris témoins	=	31,6 o/o tumeurs
89 souris traitées	=	12,3 o/o tumeurs, plus petites et retardées.

Nous avons été moins heureux avec le sérum d'un mouton qui a reçu des quantités considérables de cancer de souris : 13 injections abondantes, plus de 100 grammes de tissus cancéreux en une année, — et du sérum de poule traitée de la même façon.

Dans une 1re expérience :

8 souris reçoivent	2 cc. sérum normal	=	100 o/o de succès
9 »	sérum spécifique	=	89 o/o »
20 témoins	»	=	80 o/o »

Dans une 2e expérience :

Souris à sérum normal . .	60 o/o de succès
Souris à sérum spécifique .	83 o/o »
Témoins »	46 o/o »

Avec le sérum de poule ayant reçu 34 grammes de tissu cancéreux en plusieurs injections :

5 souris reçoivent	1/4 cc. sérum spécifique . .	80 o/o de succès
5 souris »	sérum normale poule .	100 o/o »
10 témoins	»	100 o/o »

Les mêmes sérums n'ont rien donné au point de vue curatif. Ces essais ne sont pas à abandonner, il est possible que le choix des animaux fournissant le sérum ait une grande importance, et que

les résultats changent si on inocule de plus grandes quantités de tissus cancéreux.

ESSAIS DE TRAITEMENT NON SPÉCIFIQUE

Apolant (45) a obtenu des résultats remarquables dans le traitement du cancer expérimental par le radium.

Deux lots de souris ont été traités ; dans le premier lot, 7 souris ont été soumises aux rayons du radium, 6 souris servaient de témoins. Dans le deuxième lot, 8 souris traitées, 11 témoins. Le traitement était commencé 12-14 jours après l'inoculation.

Donc 15 souris ont été traitées et quelques souris présentaient 2 tumeurs ; le nombre des tumeurs traitées fut de 19. Onze tumeurs ont été complètement guéries et 8 ont été réduites notablement.

Les temps d'exposition ont été variables. Dans les cas où on faisait agir le radium tous les jours, la régression commençait dès le 4e-5e jour, bien longtemps avant que ne survienne l'alopécie locale (11-14 jours). Chez les souris traitées, il fut noté des phénomènes inflammatoires du côté de la peau, érosions, eschares, ulcérations

Apolant a remarqué que le degré de résorption n'était pas en rapport avec la durée du traitement : les modifications cellulaires étaient quelquefois aussi avancées après 4 ou 5 séances que chez d'autres après 10 ou 15 semaines. — Les rayons du radium détermineraient une lésion primitive des cellules du cancer et ces cellules touchées par le radium deviendraient facilement résorbables.

Spiess (46) a étudié l'action de différents agents anesthésiques : la nirvanine, la novocaine, le chlorhydrate de paraamidobenzoylpipéridyléthanol. Cette dernière substance à 0,5 o/o, injectée à la dose de 0 cc. 5 tous les 2 ou 3 jours, aurait eu des effets remarquables. Sur 74 souris traitées, 22 n'auraient présenté aucune modification de la tumeur ; 30 auraient été améliorées ; 22 guéries.

L'injection ne ralentit pas les cancers à marche rapide ; la guérison atteint 85 o/o et même 100 o/o dans les tumeurs à marche lente.

Dans certaines expériences faites avec Mlle Cernovodeanu et Bridré, le trisulfure d'arsenic colloïdal, inoculé dans les tumeurs mêmes, a amené l'expulsion totale de la tumeur cancéreuse et

la guérison complète de quelques tumeurs récentes. L'atoxyl s'est montré extraordinairement toxique pour les souris cancéreuses.

Le cancer expérimental de la souris sera un objet d'étude très commode et tout à fait indiqué pour mettre en évidence l'action thérapeutique et les affinités de substances variées vis-à-vis de la cellule cancéreuse.

Les faits cliniques ont montré dans certains cas la résorption complète de tumeurs cancéreuses, surtout des sarcomes, à la suite de certaines infections ou intoxications. Avec les tumeurs de la souris, l'explication de ces faits peut être soumise à l'étude expérimentale, et des expériences de bactériothérapie pourraient donner des résultats intéressants.

Les essais de contamination de souris neuves par ingestion de tissu cancéreux ou par cohabitation avec des souris portant des tumeurs expérimentales ont toujours été négatifs.

Le cancer expérimental n'est transmissible que par greffe ; nous verrons par la suite que les conditions sont tout autres pour le cancer spontané et qu'il y a certainement dans la nature des conditions qui favorisent la dissémination ou la contagion du cancer.

LE CANCER SPONTANÉ

LE PROBLÈME ÉTIOLOGIQUE

La théorie coccidienne du cancer avait eu le plus grand succès parce qu'elle expliquait, avec un type très particulier de parasites, la multiplication des cellules épithéliales et parce qu'elle expliquait en même temps les insuccès de l'inoculation des tumeurs cancéreuses.

Les tumeurs à Coccidies ne sont pas directement transmissibles de lapin à lapin ; les produits virulents ne sont pas inoculables. Il faut, pour que la contagion et l'infection se produisent, une évolution nouvelle de l'agent pathogène dans le milieu extérieur. La coccidiose du lapin est une *maladie miasmatique*. Le paludisme, les filarioses, la fièvre jaune, la maladie du som-

meil, etc., etc., sont des maladies de type semblable, miasmatiques, virulentes, non contagieuses : mouches, moustiques, insectes piquants variés sont les hôtes intermédiaires des parasites spécifiques et les agents de la contagion.

Pour le cancer, au point de vue étiologique, nous n'en sommes encore qu'à la période des hypothèses possibles et nous n'avons même pas le droit de parler de maladie miasmatique. Nous avons vu que la théorie coccidienne était loin d'être démontrée, ce n'est pas une raison pour abandonner d'une façon définitive la recherche de protozoaires parasites dans les cancers : il existe peut-être des tumeurs à sporozoaires.

Quel que soit l'agent virulent, macrobe ou microbe, protozoaire ou bactérie, ou champignon, ou microbe invisible, nous nous trouvons probablement en face de processus étiologiques complexes que l'avenir éclairera sans doute.

ESSAIS D'INOCULATION

Dans les chapitres précédents, nous avons discuté la question de la transplantation du cancer et montré la vraie signification de la maladie expérimentale, obtenue par greffe. Les essais les plus variés d'inoculation *virulente*, de transmission du cancer sans l'intervention de la cellule néoplasique vivante, sont restés négatifs, et cela non plus ne veut pas dire que le virus cancéreux n'existe pas.

L'exemple des Epithélioses, de la vaccine en particulier, nous démontre qu'il existe des virus, — capables de faire proliférer les cellules épithéliales —, qui ne deviennent évidents que dans certaines conditions d'inoculation. Injecté sous la peau, le virus vaccinal ne donne aucune réaction pathologique, aucune lésion qui permette d'affirmer l'existence d'un agent pathogène : il est comme s'il n'existait pas. Il faut, pour que la pustule caractéristique se produise, mettre le virus en bonne place, au contact ou dans les *cellules réceptrices* : la peau rasée ou épilée, des piqûres superficielles, des scarifications sont les méthodes d'inoculation appropriées.

S'il existe un virus — ou des virus cancéreux — provoquant les multiplications cellulaires, présent dans la cellule ou dans son voisinage, transporté par la greffe expérimentale, accompagnant les cellules cancéreuses dans leur multiplication indéfinie, il est

évident que nous ne savons pas encore mettre ce virus en bonne place. Par nos procédés d'inoculation, dans un organisme normal, nous ne savons pas atteindre les cellules réceptrices, ni provoquer la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses, et c'est là précisément tout le problème étiologique du cancer.

Avec les tumeurs de la souris, les essais les plus divers ont été tentés et jusqu'ici sans résultat, chaque fois que la cellule cancéreuse a été éliminée des produits inoculés, soit par la filtration, soit par le broyage, soit par la dessication. Souris épilées, souris rasées, souris préparées par brûlures, ulcérations, pustules, n'ont jamais développé de néoplasme malgré l'application de liquides ou de macérations supposés virulents.

Dans un cas et dans notre laboratoire, une souris inoculée par Haaland (47) avec du tissu cancéreux filtré, a montré au point de l'inoculation très superficielle, à la vulve, une tumeur qui est survenue quelques mois après l'injection du liquide filtré ; expérience unique et par conséquent peu probante. Elle n'est d'ailleurs pas à l'abri de l'objection possible d'une tumeur spontanément développée. Pour être démonstrative, elle demanderait à être répétée.

L'observation suivante me paraît encourageante pour l'hypothèse et la recherche d'un agent virulent dans l'adéno-carcinome de la souris. Il s'agit d'une souris inoculée au niveau du mamelon, à la pipette, avec des fragments vivants de tumeur B. Après trois semaines, dans la mamelle, se développa une tumeur typique qui présenta l'évolution ordinaire (par multiplication des cellules inoculées) ; mais au niveau du mamelon, un tout petit fragment de la tumeur resta très superficiel et se développa en contact intime avec les cellules de l'ectoderme : la petite tumeur avait l'aspect d'un grain proéminent. Sur les coupes faites en série, Fig. XXIX, il est de toute évidence que les cellules de l'ectoderme de la souris inoculée ont pris part au processus de formation de la tumeur et on voit, au contact des cellules cancéreuses inoculées dans l'épiderme du mamelon, des bourgeons épithéliaux hypertrophiés dont les cellules ont l'aspect caractéristique, granuleux, chromatique, des cellules et des noyaux néoplasiques. Les portions de l'épiderme devenues cancéreuses présentent de nombreuses figures de karyokinèse tandis qu'à la périphérie, l'épiderme et les follicules des poils normaux se distinguent très

bien par leur aspect *dormant*, peu chromatique. Ainsi avons-nous décrit les zones d'envahissement dans les cancers spontanés des muqueuses, en voie d'extension superficielle !



Fig. XXIX. — Réaction cancéreuse dans l'ectoderme d'une souris inoculée avec un fragment de tissu cancéreux, tumeur B. — Prolifération des cellules malpighiennes au voisinage des cellules inoculées.

L'examen attentif des préparations est tout-à-fait en faveur d'une contamination de voisinage, des cellules ectodermiques de la souris porte-greffe par les cellules cancéreuses inoculées, et bien que dans ce cas l'inoculation ait été pratiquée avec des fragments de tissus cancéreux vivants et dans les conditions d'une greffe, cette observation semble bien démontrer une infection par contact et une infection par virus : création de cellules cancéreuses autochtones dans un organisme normal.

Ce fait, isolé encore, appuyé non pas sur des considérations théoriques, mais sur une constatation microscopique objective, ne peut qu'encourager la recherche d'un virus cancéreux. Peut être que dans l'avenir il sera possible, avec des méthodes meilleures d'inoculation, de reproduire à volonté l'inoculation vraie et avec un matériel ne contenant pas des cellules vivantes.

PAYS A CANCER

Les observations cliniques, statistiques, épidémiologiques, chez l'homme, ne vont pas à l'encontre de l'hypothèse du cancer, maladie virulente et de cause externe. Les faits apportés par Behla (48), épidémiologie du cancer dans la ville de Luckau, démontrent qu'il y a des localités, des rues, des maisons à cancer.

Les études statistiques de Kolb (49), d'Aschoff (50) prouvent qu'il y a des villes plus particulièrement atteintes, que les bords de cours d'eau, les embouchures des fleuves, les endroits humides, les pays de culture maraîchère paient un lourd tribut au cancer. A la campagne, d'après Aschoff, le cancer serait dix fois plus fréquent qu'à la ville et toutes les statistiques parlent dans le même sens.

Il y a même des localisations de certaines formes du cancer : d'une communication orale du docteur Marchoux, il résulterait que le sarcome est extraordinairement fréquent au Brésil. Le professeur Lignières nous a signalé l'abondance extrême des cancers de la bouche et de la gorge dans la République Argentine. La rareté du cancer dans les pays secs et dans les pays chauds, en Tunisie, en Algérie, est de notion courante. En France, et suivant les régions, la morbidité du cancer présente des variations notables. Le cancer de la lèvre et de la face, si

fréquent dans les vallées des Cévennes, est plutôt rare à Paris. Certaines villes ont une réputation fâcheuse et tout récemment un médecin du Nord me signalait 3 cas de cancer de la vessie, survenus en quelques mois dans un hameau de 65 habitants.

De pareilles données ne sauraient être négligées ; elles auront encore plus de valeur lorsqu'elles seront établies sur des bases solides et non par ouï dire ou sur des impressions. A ce point de vue, le Comité Français du Cancer nouvellement organisé pourra joindre ses efforts à ceux des comités étrangers, allemand, américain, anglais, espagnol, italien, norvégien, russe, suédois, etc., etc. — l'étude du cancer est à l'ordre du jour dans tous les pays. Et nul doute qu'une statistique générale bien faite, qu'une enquête dans toutes les parties du monde n'apportent des données utiles pour le problème du cancer. Ledoux-Lebard, en France, a montré dans sa thèse, l'importance et la nécessité d'une pareille étude.

ÉLEVAGES CANCÉREUX

Au même point de vue épidémiologique, les tumeurs des animaux ne sont pas moins intéressantes. J'ai depuis longtemps signalé les épidémies de tumeurs cancéreuses dans certains élevages de souris.

Le premier exemple évident fut constaté en 1902 dans un élevage en chambre, chez une vieille dame de la rue Saint-Martin — 2 cages — 200 souris femelles ayant passé dans ces cages — plus de 20 cas de grosseurs en 2 ans.

Dans le laboratoire de M. Giard, à la Sorbonne, 30 à 40 souris — 7 cas de cancer avaient été observés.

Dans le laboratoire de M. Lignières, à Buenos-Aires, 8 cas d'adéno-carcinome en 3 mois et dans une seule cage.

Dans un élevage, peu important d'ailleurs, du sieur Robillard, en 4 ans, plus de 40 cas de cancer spontané. Le même jour, 4 souris à tumeur de la même origine furent apportées au laboratoire. L'été dernier, cet élevage avait disparu par extinction de souris, et il fut fourni au propriétaire 40 souris nouvelles, d'une origine indemne. Cette nouvelle origine de souris, introduites dans l'élevage contaminé et soumises au régime habituel, a déjà donné 3 cas nouveaux.

Les enquêtes deviennent maintenant de plus en plus difficiles parce que les éleveurs connaissent la maladie, et la valeur marchande des souris à tumeurs, fort demandées par les laboratoires de France et de l'étranger. Ehrlich avait, au début, offert des prix invraisemblables et Gaylord (51), dans son mémoire sur les cages à cancer, dit avoir payé jusqu'à 25 dollars des souris à tumeurs. Le prix d'une souris à tumeur a monté dans des proportions anormales. Un franc d'abord à Paris, et puis deux, cinq, dix francs ; la concurrence de l'offre a gâté les prix. Je ne sais même pas si certaines origines ne doivent pas maintenant être considérées comme douteuses et non spontanées.

Il existe en revanche des élevages très importants qui ne fournissent jamais de cas de cancer : dans l'élevage de Mme Judic, qui a déjà envoyé à l'Institut Pasteur des milliers de souris, je ne connais qu'un cas de tumeur spontanée — précisément la tumeur B si facilement transplantable.

Bashford (52) estime à 0,03 pour 100 la proportion ordinaire, à Londres, des cas de cancer spontanés de la souris ; 1 tumeur pour 3.500 individus.

Certains élevages cancéreux ont donné, à Paris, jusqu'à 10 o/o chez les vieilles femelles.

Michaelis (53) a rapporté une observation de cage à cancer où la contagion a paru probable.

En 1904, Loeb (54) avait signalé 3 cas de sarcome kystique de la glande thyroïde chez le rat, apparus à quelques mois de distance dans 3 cages voisines, sarcomes transplantables.

Gaylord (55) rapporte qu'après le départ de Loeb du laboratoire de Buffalo, les cages ayant servi aux rats restèrent inoccupées de l'automne 1902 à l'été 1903, les petites cages furent désinfectées, mais deux grandes cages, simplement balayées, servirent à loger des rats nouveaux. — En juillet 1904, un fibro-sarcome ; en octobre 1905 (10 mois après), sur 3 rats vivants, 2 tumeurs : 1° un sarcome à cellules fusiformes ; 2° un fibro-sarcome abdominal. — D'un questionnaire adressé à 325 éleveurs, il fut obtenu 57 réponses et sur 20.000 rats, on ne put citer un seul cas authentique de tumeur pareille.

Gaylord rapporte une autre observation de « cage à cancer » provenant d'un éleveur qui entretenait en moyenne 100 souris femelles adultes ; 1.000 à 2.000 naissances par an. — D'abord 2 tumeurs furent observées, en un an. La cage fut déménagée en avril 1904 ; d'avril à novembre 1904 : 40 tumeurs. — Nouveau déménagement — l'éleveur désolé renouvelle ses souris, 10 femelles, 2 mâles. L'hiver suivant, 3 à 4 tumeurs. De 1905

à 1906, encore 25 à 30 tumeurs, toujours sur des souris femelles. Au total, en 3 ans, dans une même cage, ont apparu 60 tumeurs.

Cette observation bien prise est des plus intéressantes, elle nous paraît démontrer, aussi bien que nos propres observations, l'existence d'élevages tout particulièrement cancéreux. — Le laboratoire de Buffalo s'est adressé à 325 éleveurs de petits animaux, promettant 25 dollars par animal cancéreux. — Un éleveur a envoyé 18 souris femelles avec cancer ; un autre, 5 cancers analogues ; deux autres chacun une tumeur. Aucune tumeur en revanche chez un éleveur qui a fourni 1.200 souris normales.

Déjà dans le travail initial de Morau (56), en 1894, il paraît tout à fait évident que bien des observations d'inoculation positive doivent être rapportées comme cas spontanés, survenus dans un élevage particulièrement infecté. Avec les faits actuellement démontrés, il est en effet très difficile de comprendre la longue incubation des fragments inoculés (quatre mois) et surtout le développement de tumeurs cancéreuses, chez les souris inoculées, tantôt à la vulve, tantôt à l'aine ou à l'aiselle droite, alors que l'inoculation était faite à gauche. — Morau note l'apparition de tumeurs sur des souris nourries avec du tissu cancéreux de souris ; ce fait n'a pu être confirmé, malgré des essais nombreux faits dans notre laboratoire et l'objection de tumeurs spontanées survenues chez les souris de Morau paraît garder toute sa valeur.

En faveur d'une cause locale de contagion dans les élevages ou dans les cages, parlent encore les cas d'épithélioma de la mâchoire, survenus à un moment donné, en quelques mois, dans nos cages — 5 cas — et qui ne se sont plus reproduits. Cette tumeur a été étudiée par Haaland (57), elle est tout à fait typique en tant qu'épithélioma pavimenteux développé autour d'une dent, avec métastases ganglionnaires.

Des essais de réinoculation sont restés négatifs.

Dans le même ordre d'idées, je signalerai aussi plusieurs cas de lymphôme malin chez la souris, 5 cas survenus en 2 ans dans la même cage (1903-1904); puis disparition complète.

En 1906, 2 nouveaux cas dans une cage et nouvelle disparition.

Les symptômes de la maladie sont, comme chez l'homme, une hypertrophie énorme de tous les ganglions du corps et de tout le tissu adénoïde dans tous les organes ; l'inoculation a été négative. Dans un cas et dans le poumon au centre de la lésion pulmo-

naire, tissu lymphoïde autour d'une veine, il a été trouvé un helminthe logé dans le vaisseau dilaté et le fait nous paraît intéressant à signaler ici. Comme la filaire explique les tumeurs éléphantiasiques, un autre nématode pourrait peut-être expliquer les lymphadénies de l'homme ou de la souris. L'hypothèse mérite d'être prise en considération.

Il est tout à fait remarquable de constater que les cas de cancer spontanés sont rarement isolés dans les élevages *contaminés* ; le pourcentage des cas est quelquefois énorme et peut atteindre 10 o/o, tandis qu'il est en moyenne, à Londres par exemple, de 0,03 o/o ; et que certains élevages ne fournissent jamais un seul cas de cancer.

CONTAGION OU HÉRÉDITÉ ?

On a voulu expliquer ces faits par une hérédité locale, tumeurs survenues dans la descendance de souris de même origine. — Le cas de l'élevage Robillard, et les faits rapportés par Gaylord (renouvellement de l'élevage avec des souris indemnes) vont à l'encontre de la théorie.

L'expérience directe, faite une fois à l'Institut Pasteur, est tout à fait contraire à cette notion de l'hérédité ; des souris filles, issues sûrement de mères cancéreuses, ont été gardées 2 et 3 ans dans des cages neuves ; elles ont pullulé en famille et jamais il ne fut possible de constater l'apparition de cancers spontanés.

Ces expériences d'hérédité sont faciles à réaliser avec la souris qui donne en un an, trois générations ; elles peuvent être répétées aisément, combien plus difficiles seraient, chez l'homme, des observations de généalogie cancéreuse. On avait aussi incriminé le facteur hérédité dans la tuberculose !

Il semble même, si l'on en croit les statistiques du Midlesex Hospital portant sur 300.000 cas, que les descendants de cancéreux sont mieux protégés que les descendants d'une souche non cancéreuse, vis-à-vis de l'infection ; la différence et le bénéfice sont de 3 o/o dans la statistique, en faveur des héréditaires.

HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES

Avec les tumeurs de la souris, tout se passe comme s'il y avait dans les cages ou les élevages quelque cause locale de contagion, et le problème à résoudre est précisément de réaliser à volonté les conditions de la contagion et ce problème ne paraît pas facile. Il faut établir le déterminisme de l'infection cancéreuse, réalisée spontanément dans les élevages cancéreux. La souris est et restera l'animal de choix pour de pareilles études.

Les tumeurs les plus fréquentes sont toujours des tumeurs épithéliales survenant chez les souris femelles, soit dans les glandes mammaires, soit dans les glandes sébacées, type pavimenteux ou type glandulaire. L'adéno-carcinome de la glande mammaire est de beaucoup la forme la plus commune : tumeur unique ou tumeurs multiples ; j'ai vu une fois 4 tumeurs spontanées sur le même animal. Ce cancer survient chez les souris adultes ou vieilles, ayant allaité plusieurs fois. L'étude des cas de début, lorsque la petite tumeur est à peine grosse comme une lentille (4 cas examinés sur coupes en série complète) montre une communication évidente avec l'extérieur par les conduits glandulaires, bien que la tumeur soit mobile dans le plan profond, roule sous la peau et s'isole même, plus tard, complètement dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Il est à remarquer que ces animaux une fois malades, peuvent difficilement faire leur toilette, et qu'ils sont presque toujours couvert d'ecto-parasites : acariens, poux, puces, etc. J'avais pensé comme Morau jadis (1), que les ecto-parasites pourraient jouer un rôle dans la contagion.

ECTO-PARASITES

Les Acariens, *Demodex* — *Myocoptes* — *Myobia* —, dans le tissu épithélial, dans les follicules pileux, dans les glandes sébacées ou mammaires, peuvent être des agents d'inoculation

(1) Je n'ai pas su trouver l'indication bibliographique du travail de Morau sur le rôle des insectes dans la contagion du cancer. Ce travail m'a été signalé récemment.

qu'on ne saurait négliger. A l'appui de cette hypothèse, je signalerai les petites tumeurs épithéliales développées si fréquemment chez le rat, à l'oreille, sur le nez ou sur la queue et qui, au microscope, donnent tout à fait l'illusion d'épithéliomas à globes perlés, au début. Les lésions de l'épithélium malpighien sont dues à la pénétration de parasites acariens, qui creusent des galeries et vivent dans le tissu ectodermique. Cette affection cutanée est très contagieuse dans les cages et les rats finis-

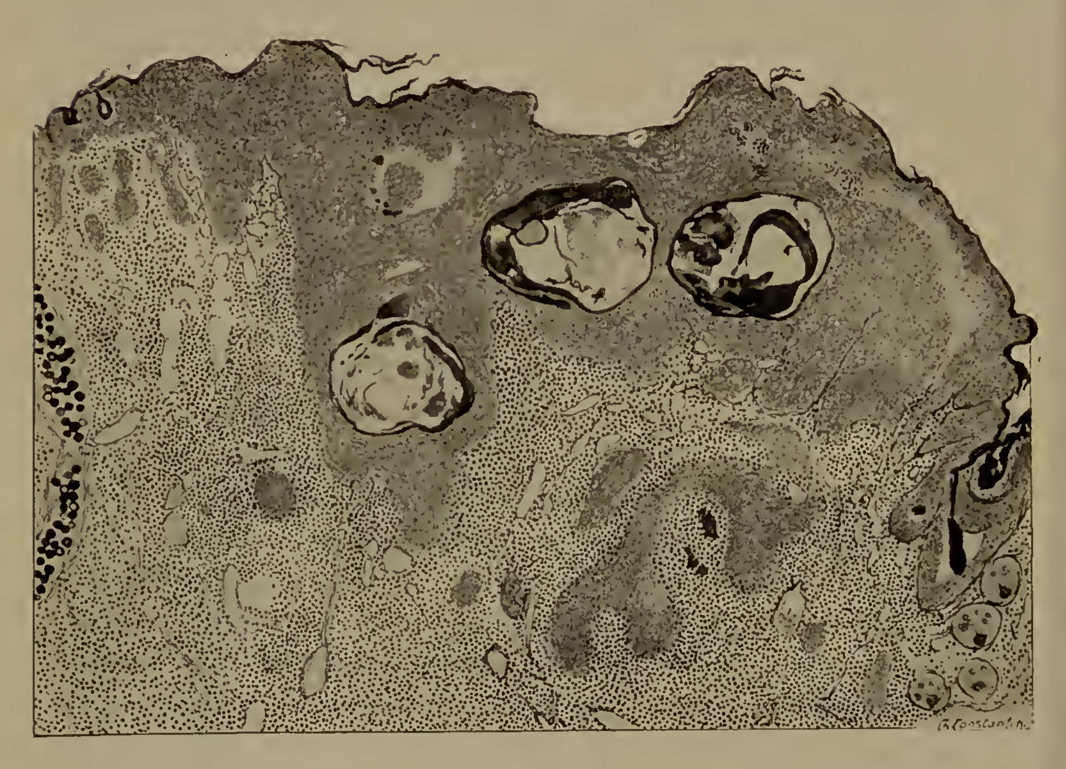


Fig. XXX. — Tumeur épithéliale de l'oreille chez le rat. — Acariens dans le tissu malpighien.

sent par périr cachectiques, si on ne détruit pas les acariens qui en sont la cause. Rien d'ailleurs au point de vue clinique ne rappelle la marche d'une affection cancéreuse.

Chez une malade de M. Veillon, dans un cancer folliculaire de la peau, développé aux dépens des glandes des poils, au niveau de l'épaule, l'examen microscopique des coupes faites en série a montré la présence de nombreux parasites (Simonides ou Demodex) logés dans les follicules pileux, au voisinage des glandes devenues cancéreuses. Il n'est pas possible de tirer une conclusion ferme de cette constatation microscopique, elle prête à bien des objections. Il suffit, pour le moment, de signaler le

fait pour montrer que l'hypothèse d'acariens ou de parasites ectodermiques capables de provoquer certaines formes de cancers cutanés, même chez l'homme, n'a rien d'inadmissible *à priori*.



Fig. XXXI. — Nodules de la tumeur sarcomateuse autour d'un follicule pileux. Larves d'Acariens.

ACARIENS ET LYMPHO-SARCOME DU CHIEN

J'attacherai une valeur démonstrative beaucoup plus grande à l'observation suivante d'un lympho-sarcome chez une chienne. Tumeur spontanée, développée à la vulve, en tout semblable à la tumeur si bien étudiée par Sticker : sarcome de San Felice (58), de Smith et Washburn (59), de Bashford (60), etc. Cette tumeur est déjà classée, elle constitue une maladie parfaitement caractérisée au point de vue clinique, elle peut prendre un développement énorme sur les organes génitaux mâles ou femelles de l'espèce canine, tumeur villeuse, à nodules plus ou moins isolés, rarement métastatiques dans les ganglions ou les organes internes, transmissible par le coït.

J'ai eu à ma disposition une chienne opérée par M. Frouin qui présentait une tumeur de ce type, tout à fait jeune, grosse comme une amande, sur le bord libre du vagin. Des coupes totales ont permis d'étudier toutes les parties de la tumeur. La muqueuse vaginale de la chienne présente un développement abondant de tissu glandulaire, des conduits dilatés et du côté de la peau, des follicules pileux très profonds. Sur les coupes intéressant peau, tumeur et muqueuse, on voit, dans les conduits glandulaires et dans les follicules des poils, d'innombrables formes de développement d'un Acarien appartenant à l'ordre des Simonides ; des larves existent dans les glandes

elles-mêmes. On trouve çà et là, au centre de réactions méso-dermiques péri-glandulaires, des parasites ou des débris de parasites reconnaissables. On peut voir, sur les préparations, tous les passages entre les réactions initiales à polynucléaires autour des larves, et les nodules de la tumeur parfaitement développés. Au point de vue microscopique et dans ce cas, le



Larves d'Acariens.

Fig. XXXII. — Une partie de la tumeur précédente où l'on trouve des larves libres en dehors des follicules pileux, au centre des nodules de la tumeur en formation.

rôle des Acariens paraît de toute évidence. L'Acarien seul est-il capable de provoquer la formation de la tumeur ou bien apporte-t-il avec lui quelque virus encore inaperçu ? Nouvelle question qu'il est impossible de résoudre actuellement.

Il est bien certain que le rôle étiologique des larves de l'Acarien peut être discuté, on ne manquera pas d'objecter qu'il s'agit

peut-être d'une coïncidence banale et de parasites quelconques logés dans le derme de la chienne, exactement au niveau de la tumeur. Je reconnais que la constatation microscopique ne suffit pas, il vaudrait beaucoup mieux une preuve expérimentale, aussi me contenterai-je de signaler cette observation pour que, dans le cas de tumeurs spontanées, jeunes, du même type, la recherche de ces parasites soit envisagée par les expérimentateurs.

Le lympho-sarcome du chien a été bien étudié par Sticker (61) qui a démontré la transmission possible en série. Pour certains auteurs, Bashford, Murray et Cramer, la tumeur doit être considérée comme un granulome infectieux et non comme une vraie tumeur cancéreuse, parce que, d'après eux, toutes les cellules transplantées meurent, et le développement se fait par infection du tissu environnant. Sticker (62) a une opinion tout à fait contraire et pense qu'il s'agit d'une vraie tumeur cancéreuse : 1° il n'y a pas de réaction inflammatoire dans les tissus qui environnent la greffe ; 2° il est nécessaire, comme pour le cancer des souris, d'inoculer des cellules intactes ; 3° il existe des métastases et des cas de généralisation.

L. Beebe et J. Ewing (63) confirment l'opinion de Sticker, ils ont suivi de jour en jour les fragments d'inoculation et ils affirment que le développement provient de la multiplication des cellules inoculées. Ce point fixé doit faire ranger la tumeur de Sticker dans la classe des tumeurs cancéreuses.

Comme pour les cancers de la souris, l'énergie de croissance est renforcée par les passages. Les chiens inoculés avec succès sont réfractaires à une nouvelle inoculation. En trois semaines, un mois, la croissance de la tumeur inoculée est évidente ; dans le cas d'inoculation péritonéale, la mort peut survenir du 3e au 5e mois avec sarcomatose généralisée. Il y a guérison spontanée dans 16 o/o des cas.

L'injection des cellules sarcomateuses n'est ni préventive ni curative. *L'injection intra-veineuse de sarcome vivant immunise les chiens neufs et guérit les chiens sarcomateux.*

Des observations ultérieures faites sur des cas de début permettront peut-être de fixer ou d'infirmer le rôle étiologique des Acariens comme agents de l'inoculation spontanée, sans qu'on ait le droit, même dans l'affirmative, de généraliser à d'autres types de tumeurs la même explication étiologiques.

Il est certain que cette tumeur de l'espèce canine constitue, dans le groupe des cancers, un type clinique net, une entité morbide bien définie, transmissible et contagieuse par le coït.

Pour les adéno-carcinomes de la souris, des essais de contami-

nation par les ecto-parasites n'ont encore donné aucun résultat, et cela même ne prouve nullement que l'hypothèse soit à rejeter déjà. Elle appelle des expériences nouvelles.

ENDO-PARASITES — HELMINTHES ET TUMEURS CANCÉREUSES

Mon attention a plus tard été dirigée d'un autre côté. Il a été constaté que, dans les élevages parisiens, les souris cancéreuses apportées au laboratoire sont presque toujours des souris vermineuses. On trouve dans leur intestin, en abondance, des Helminthes variés, Cestodes, Nématodes, etc. De plus l'étude microscopique des tumeurs ou des organes de la souris cancéreuse, surtout le poumon, lorsqu'il y a dans le poumon des nodules cancéreux, primitifs ou métastatiques, montre presque toujours au voisinage des tumeurs, dans les bronches ou dans les vaisseaux, des fragments chitineux qui sont des débris des gros parasites ayant jadis circulé dans l'organisme de l'animal ; plusieurs fois j'ai retrouvé des nématodes entiers et vivants, mais le plus souvent on ne constate que des débris, des aiguilles chitineuses, entourés de phagocytes ou logés dans les phagocytes de l'animal.

J'avais signalé ces faits au Congrès de Berlin, il y a trois ans, en concluant que les conditions favorisant le développement du cancer chez la souris, favorisent aussi l'infection vermineuse.

Le rôle des helminthes, pas plus que le rôle des acariens, pour l'adéno-carcinome n'a pu encore être établi expérimentalement. Les essais de contamination par les déjections de souris cancéreuses ont été négatifs.

Pourtant deux observations nouvelles très précises (64) m'engagent à insister encore sur le rôle possible des helminthes comme agents d'inoculation de certaines tumeurs cancéreuses.

La première observation est celle d'un rat mort avec une tumeur du foie, grosse comme une orange et qui a été mis à ma disposition par M. le professeur Laveran. Autour de la tumeur principale, il existait sur l'épiploon des tumeurs satellites de grosseur variable et un grand nombre de ganglions sur le mésentère. L'incision de la tumeur montra exactement au centre, dans une loge kystique d'où s'irradiaient les éléments d'une tumeur succulente, un cysticerque entier et vivant, long de 20 centimètres environ (cysticerque du *Tœnia crassicola* du chat) ; au microscope, la

tumeur est un sarcome à grosses cellules, souvent disposées en faisceaux. Les figures de karyokinèse sont très nombreuses, bipolaires ou multipolaires ; au repos, les noyaux sont souvent multilobés et énormes comme dans certaines formes du sarcome chez l'homme.

Des fragments inoculés à des rats se sont développés sous la peau et ont donné naissance à des tumeurs filles, qui en un mois avaient atteint le volume d'un œuf de poule. Trois passages ont pu être réalisés. En admettant le rôle étiologique de l'helminthe, ces inoculations positives sembleraient démontrer que le cysticerque a apporté avec lui quelque virus encore inconnu et que ce virus inoculé avec les cellules sarcomateuses de rat à rat est capable (sans intervention nouvelle de l'helminthe) de faire proliférer les cellules. Les tumeurs filles étaient mobiles sous la peau, et certainement développées aux dépens des cellules inoculées, absolument comme dans le cas des inoculations de cancer de souris.

Le deuxième cas est celui d'un rat mort au laboratoire, avec une grosse tumeur épithéliale du rein droit : aucun parasite n'était visible ni à l'œil nu, ni au microscope ; mais dans le rein gauche existait une poche kystique contenant un liquide hyalin et un tout jeune cysticerque. Sur la membrane de la poche, était développée une toute petite tumeur, en tous points semblable à celle du rein droit ; cette tumeur n'a été découverte que sur les coupes microscopiques. Dans le foie du même rat, se trouvait un cysticerque très développé (encore le cysticerque du *T. crassicola* du chat), mais aucune néoformation. La tumeur épithéliale fut inoculée à six rats sans succès. Le cysticerque du *T. crassicola* aurait donc dans un cas provoqué la formation d'un sarcome du foie et dans un autre cas, la formation d'un adéno-carcinome du rein.

Regaud (65) a publié deux observations très semblables de tumeurs développées chez le rat, infecté par des cysticerques de *T. crassicola* :

1° Un rat femelle, adénome de la mamelle et sarcomatose généralisée du péritoine. Au bord du foie était appendu un kyste à cysticerque Inoculations négatives (faites 2 jours après la mort) ;

2° Un rat mâle moribond, sacrifié. Dans le péritoine, on trouva une tumeur molle, grosse comme une noix, développée dans le grand épiploon, sans adhérences avec le tube digestif. Au centre de la tumeur, une cavité lisse renfermant un cysticerque de *T. crassicola*. Le diagnostic microscopique était sarcome à cellules rondes.

Ce cas n° 2 de Regaud est certainement identique au cas décrit ci-dessus comme sarcome.

Nos inoculations positives (3 passages) avec développement des fragments inoculés placent ces tumeurs dans la classe des cancers.

Dans une préparation que nous montrait incidemment le professeur Bashford, il fut trouvé au centre d'un adéno-carcinome de l'intestin, un cestode reconnaissable.

M. Brumpt (66) nous a signalé plusieurs cas de tumeur adénomateuse de l'intestin inoculés par des helminthes.

Ces faits, trop isolés encore, montrent le rôle possible — dans certains cas — d'helminthes venus du tube digestif, capables d'apporter dans l'intimité des organes le parasite du cancer, ou capables de créer en un point de l'organisme des cellules réceptrices pour le virus ou les virus cancéreux.

CANCERS DU TUBE DIGESTIF

L'hypothèse est à envisager dans l'étude de certains cancers humains, surtout les cancers du tube digestif et de ses annexes. Elle expliquerait très bien leur fréquence, dans les régions humides, à la campagne, au voisinage des fumiers, dans les pays à épandage.

Cancers de l'estomac et cancers du tube digestif donnent à eux seuls plus de la moitié de la mortalité cancéreuse totale.

Voici d'ailleurs une statistique de 7.081 décès par cancer, établie par Juliusbürger (67), d'après les chiffres de la F. W., société d'assurances de Berlin. Cette statistique tient compte de deux catégories d'assurés : 1° les assurés sur la vie, appartenant surtout à la population aisée; 2° les assurés du travail, appartenant surtout à la classe ouvrière.

Elle porte sur 15 années — 1885-1899.

Elle démontre que le chiffre des cancers est en augmentation :

		En 1885	En 1899
Hommes	1re catégorie,	6 o/o	9,5 o/o
	2e catégorie,	3,7 o/o	8 o/o
Femmes	1re catégorie,	13,3 o/o	15,3 o/o
	2e catégorie,	11,4 o/o	12,9 o/o

Elle confirme l'opinion ancienne que le cancer atteint surtout les femmes de la classe aisée.

2° Les organes atteints sont, par ordre de fréquence, en établissant une moyenne approximative pour les 2 catégories et pour 100 cas :

40 o/o — Estomac.
30 o/o — Organes génitaux de la femme.
5 o/o — Glandes mammaires.
9 o/o — Foie.
6 o/o — Intestin.
5 o/o — Œsophage.
1,5 o/o — Larynx.
1 o/o — Langue.
0,5 o/o — Thyroïde.
0,6 o/o — Poumon.
0,6 o/o — Reins.
0,6 o/o — Os.

Le cancer de la lèvre et du nez, dans la 2e catégorie seulement, chacun 0,1 o/o.

Le fait le plus saillant mis en évidence est l'extraordinaire fréquence du cancer du tube digestif.

Œsophage, estomac, foie, intestin donnent environ 60 o/o de la mortalité totale.

*
* *

Cette donnée statistique est tout à fait en faveur d'une infection d'origine alimentaire et si l'on y ajoute la notion, qui paraît bien établie, d'une cause locale, l'hypothèse de quelque parasite venu de l'eau ou d'aliments souillés par l'*épandage* mérite bien d'être envisagée.

Ce n'est là encore qu'une hypothèse et la détermination exacte de la cause initiale du développement du cancer dans le tube digestif chez l'homme, ne sera pas facile à mettre en évidence. Les cas de début, les plus favorables, ne seront jamais que des trouvailles d'autopsie. Au moment de l'intervention chirurgicale, les premiers stades de l'infection, si on admet cette infection, peuvent n'avoir pas laissé de traces.

Beaucoup plus faciles seront les recherches expérimentales ou l'étude des cas de début, spontanés, chez la souris ou chez le rat :

Souris et rat sont des animaux précieux pour les recherches sur l'étiologie du cancer.

TRAUMATISME ET CANCER — CELLULES RÉCEPTRICES

Les ecto ou endo-parasites ne peuvent pas être considérés, bien entendu, comme les seules causes étiologiques à envisager dans le problème du cancer. L'éclectisme est de mise, il est dans le sujet lui-même : *ce n'est pas le cancer que nous avons à étudier,*

mais les tumeurs cancéreuses. Un seul point commun paraît les réunir : d'homme à homme ou d'animal à animal, les différentes formes du cancer ne sont pas directement transmissibles. Les observations cliniques, et l'on ne saurait trop en tenir compte, semblent montrer que, toujours, il faut admettre pour le développement d'un cancer la nécessité d'une lésion préexistante de la région ou de l'organe, la formation de cellules réceptrices. Les exemples probants de cancers développés sur des nœvi, sur les lésions du xeroderma pigmentosum, prouvent que ces cellules peuvent exister normalement chez certains individus. Les cancers apparaissant sur des brûlures, sur des radio-dermites, le cancer des fumeurs, les cancers succédant à des lésions syphilitiques, démontrent que ces cellules réceptrices peuvent apparaître ou se constituer sous des influences diverses, et que l'étiologie du cancer ne saurait être univoque.

Cancer de la lèvre et cancer du sein, cancer de l'estomac ou de l'utérus, cancer du testicule ou du rein, sarcomes, épithéliomes, chondromes ou carcinomes dans les divers organes, ne peuvent certainement pas être considérés comme des localisations variées d'un processus unique. Il n'y a probablement pas un microbe, mais des microbes du cancer, et le virus doit envahir l'organisme par les voies les plus diverses.

Telle est la conception que l'on peut avoir actuellement du problème du cancer, en reconnaissant d'ailleurs que les conditions de l'inoculation spontanée et les virus qui interviennent restent dans presque tous les cas à l'état d'hypothèses et de possibilités.

LES MICROBES DU CANCER

BACTÉRIES

Beaucoup plus simpliste était la conception de la maladie cancéreuse au début des études microbiologiques. Scheuerlen (68), Rappin (69), Schattoch-Ballance (70) ont décrit le *microbe du cancer*. Leurs microbes sont depuis longtemps oubliés.

Doyen (71), en 1887, il y a 20 ans, avait signalé un microbe facile à voir à l'état frais dans les tissus cancéreux et il a depuis, avec une ténacité remarquable, essayé d'établir le rôle étiologique

du *Micrococcus neoformans*. — Il n'a pas encore emporté la conviction du monde savant.

Le *Micrococcus neoformans* (staphylocoque blanc à culture filante sur tube de gélose) se trouve en effet très souvent dans les lésions cancéreuses, il se trouve aussi sur la peau normale et dans bien d'autres lésions glandulaires, non cancéreuses ; dans le sein par exemple, nous l'avons isolé plusieurs fois de mammites tuberculeuses. Doyen pense que son microbe est très répandu, que le microbe du cancer doit être banal ; il l'isole par la culture dans les cas les plus variés de tumeur, et il veut expliquer, par le même virus, sarcomes ou fibromes ou lipomes ou épithéliomes : c'est là une vue théorique, elle demanderait à être appuyée sur des expériences probantes. L'inoculation du *M. neoformans* ne reproduit pas les tumeurs qui ont donné les cultures du microbe : les bactériologistes ont l'habitude d'attacher une grande importance à ce genre de preuves. Doyen, bien que bactériologiste habile, ne les a pas encore fournies, et les préparations de proliférations épithéliales dans les bronches de rats, inoculés dans le péritoine avec le *Micrococcus neoformans*, n'emportent pas la conviction. Nous avons eu au laboratoire des rats morts *spontanément* avec des abcès pulmonaires, qui ont montré des proliférations bronchiques de même ordre.

Au point de vue thérapeutique, Doyen dit avoir obtenu et obtenir tous les jours des résultats excellents par l'inoculation de cultures modifiées du *Micrococcus neoformans*. Ceci non plus ne serait pas une preuve ; on a jadis publié des améliorations remarquables de tumeurs cancéreuses, de sarcomes en particulier, à la suite d'infections à streptocoques : il y a là tout un côté d'intéressante bactériothérapie cancéreuse qui ne peut être jugée que sur les résultats.

LEVURES

Très simpliste aussi la théorie blastomycétienne du cancer, soutenue surtout par San Felice : les tumeurs cancéreuses seraient dues à l'envahissement des tissus par le *Saccharomyces neoformans*. Les tumeurs à levures authentiques, les cas de Busse (72), de Curtis (73), ne peuvent pas être considérés comme vraies tumeurs cancéreuses. Et d'autre part les figures microscopiques invoquées à l'appui de la théorie, pas plus que les expériences d'inoculation de levures, n'ont jamais démontré le rôle des Blastomycètes dans le cancer.

COCCIDIES

Nous avons déjà dit ce qu'il faut penser de la théorie coccidienne du cancer.

SPIRILLES

La découverte du microbe de la syphilis a montré le rôle important que pouvaient jouer les spirilles dans la pathologie humaine et des recherches dans cette direction sont poursuivies dans divers laboratoires.

En 1905 et avant la publication de Schaudinn, j'avais déjà constaté la présence de spirochètes dans les tumeurs de la souris ; les résultats ont été publiés dans les *C. R. Soc. de Biologie*, mai 1905. Présence de spirilles dans des préparations obtenues par ponction de tumeurs non ulcérées. 4 cas examinés, tous positifs et deux sortes de spirilles : 1° spirilles très nombreux, rigides, à spires longues, dans une tumeur provenant du laboratoire d'Ehrlich ; 2° spirilles moins nombreux, courts, fins, à spires serrées (3 à 6) dans des tumeurs spontanées, non ulcérées, d'origine parisienne.

J'avais signalé ces spirilles sans me croire autorisé à tirer de leur présence *une conclusion étiologique ferme*.

Des spirilles semblables (forme courte) ont été trouvés depuis par Wenyon (74) chez des souris normales sans tumeur.

Gaylord (75) aurait trouvé des spirilles identiques : 1° dans 4 tumeurs Jensen de transplantation ; 2° dans 3 tumeurs transplantées dites *Springfield* ; 3° dans 9 tumeurs dites *Brooklyn*, transplantées ; 4° dans 10 cancers primitifs de souris (sur 10 examinés), tumeurs non adhérentes à la peau, sauf une.

Pareils spirochètes n'ont été rencontrés dans aucun organe de souris normales (5 souris examinées). On les trouve plus nombreux dans les tumeurs les plus virulentes. Calkins (76) nomme ce spirille *Sp. microgyrata* Lœwenthal, var. *gaylordi*.

Tyzzer (77), au cours de recherches sur les tumeurs spontanées de la souris (11 cas d'adénome kystique du poumon, 1 lympho-sarcome, 3 tumeurs de la mamelle, 1 adéno-carcinome chez une souris valseuse), a recherché la présence de spirochètes.

Les résultats furent : pas de spirochètes dans le lympho-sar-

come, quelques spirochètes dans la tumeur de la souris valseuse, spirochètes dans le stroma d'une tumeur Jensen inoculée.

Une souris inoculée deux fois sans succès avec tumeur Jensen est morte 6 semaines après la dernière inoculation : spirochètes en nombre énorme.

Une souris inoculée négativement avec tumeur d'Ehrlich a eu une inflammation de la patte : spirochètes dans la patte, nombreux dans le médiastin. Tous ces spirochètes, trapus, à larges spires, avec un flagelle à une extrémité, seraient identiques d'aspect aux spirilles trouvés dans les cancers des souris. De pareilles recherches doivent être continuées, l'avenir dira si les spirochètes jouent un rôle dans l'étiologie du cancer, mais la démonstration ne peut pas être considérée comme faite.

CONCLUSION

Hypothèses sur hypothèses, possibilités et peu de faits démontrés, voilà ce que nous trouvons dans le passionnant problème du cancer. On ne saurait pourtant nier les progrès accomplis déjà, depuis que la question a été portée sur le terrain expérimental, c'est-à-dire depuis 10 ans à peine.

La pérennité de la cellule cancéreuse est une notion de la plus haute importance en biologie et en pathologie générales; la réalité d'élevages particulièrement cancéreux, qui paraît établie d'une façon définitive, constitue le meilleur argument en faveur de la théorie parasitaire du cancer. Il reste à réaliser l'inoculation *vraie*, en dehors de l'intervention de la cellule cancéreuse vivante.

Mon but, dans la Revue actuelle, a été surtout d'indiquer les orientations possibles de recherche. J'ai voulu opposer aux théories cellulaires diathésiques, *décevantes*, les raisons qui permettent d'orienter la question du cancer dans la voie plus logique et plus entraînante d'une étiologie parasitaire. Comme nous le disions au début de cet article, l'étude des infections est à peine commencée, nous ne pouvons pas nous vanter d'en avoir pénétré tous les mystères; si le virus ou les virus cancéreux sont encore inconnus, si les voies de pénétration en sont profondément obscures, on n'a pas le droit de les récuser ou de les nier à priori.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(1) Voir Ledoux-Lebard, *Archiv. gén. méd.*, avril 1885.
(2) Hanau, *Fortschr. der Med.*, t. VII, 1889.
(3) Albert, *Das Carzinom in historischer und exp.-pathol. Beziehung*, Iéna, 1887.
(4) Brosch, *Virchow's Arch.*, t. CLXII.
(4 *bis*) Schottländer. *Arch. f. mikr. Anatomie*, 1889.
(5) Zahn, *Congrès méd. int. Genève*, 1878 ; et *Virchow's Arch.*, 1884, t. XCV.
(6) Leopold, *Virchow's Arch.*, 1881, t. LXXXV.
(7) Birsch-Hirschfeld, *Ziegler's Beitræge*, t. XXVI.
(8) Wilms, *Verhandl. der deutsch. path. Ges.*, Breslau, 1904.
(9) Lambert-Lak, *Journ. of. Pathol and Bacter.*, t. VI, f. 2, 1889.
(10) Voir Michaux, *Semaine médicale*, 1889, p. 258.
(11) Senn, *Bactér. chirurg.*, trad. de Broca, 1890, p. 296.
(12) Hahn, *Berliner klin. Woch.*, 1888, n° 21.
(13) Von Bergmann, *Die gegenwærtigen Forschungen über den Ursprung des Krebses*, Dorpat, 1876.
(14) Cornil, *Acad. méd.*, 23 juin 1891.
(15) Peyrilhe, *Dissert. de cancro*, Paris, 1774.
(16) Langenbeck, *Schmidt's Jahrbüch.*, 1840. t. XXV
(17) Klencke, *Untersuch. u. Erfahr. im Gebiete der Anat., Phys.*, etc. Leipzig, 1843.
(18) Lebert et Follin, *Traité pratique des malad. cancéreuses* etc., Paris, 1851.
(19) Weber, *Chirurg. Erfahr. u. Unters.*, Berlin, 1859.
(20) Goujon, *Thèse Paris*, 1866.
(21) Quinquaud, *Bull. Soc. anat.*, Paris, 1874.
(22) Dagonet, *Soc. biologie*, 1903, n° 25.
(23) Dagonet et Mauclaire, *Arch. méd. exp.*, 1904, n° 5.
(24) Gaylord, voir Von Hansemann, *Berl. klin. Woch.*, 1905, n°s 12 et 13.
(21 *bis*) Nowinsky, *Centralbl. f. d. med. Wissenschaft*, 1876. t. XIV.
(22 *bis*) Wehr, *Arch. f. klin. Chirurgie*, 1889, t.XXXIX.
(23 *bis*) Smith et Washburn, *Brit. med. Journ.*, 1898.
(24 *bis*) Sticker, *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1904 ; *Med. Klinik*, 1905, n° 24.
(25) Bashford, Publ. de l'*Imperial cancer Research Fund.*
(26) Morau. *Soc. biologie*, 1891 ; *C. R. Acad. Sciences*, 3 juillet 1893 ; *Archives gén. médecine et d'anat. path.*, 1894.
(27) L. Loeb, *Journ. of med. Research*, juillet 1901, juin 1902 ; *Amer. journal of the med. sciences*, fév. 1903 ; *Virchow's Archiv.* t. CLXVII, CLXXII.
(28) Jensen, *Biologisk Selskabs Forhandliger*, Copenhague, 1901-1902 ; *Hopitalstidende*, 1902, n° 19 ; *Centralbl. f. Bakter.*, 1903, t. XXXIV.
(29) Borrel, *Ann. Inst. Pasteur*, 1903 ; Borrel et Haaland, *Soc. de Biologie*, t. LVIII, 1905, p. 14 ; Haaland, *Ann. Inst. Pasteur*, 1905.
(30) Ehrlich et Apolant, *Berlin. klin. Woch.*, 1905, n° 28 ; 1906, n° 2 ; Ehrlich, *Arb. aus d. Kgl. Inst. f. exp. Therapie*, 1906, f. 1 ; Apolant, *ibid.*; Haaland, *Berlin. klin. Woch.*, 1906, n° 2.
(31) Flexner et Jobling, *Journ. americ. med. Ass.*, 2 févr. 1907.
(32) Michaelis et Lewin, *Berlin. klin. Woch.*, 15 avril 1907.
(33) Michaelis, *Gesellsch. d. Chariteærzte*, Berlin, 18 février 1904 ; *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1906 ; *Med. Klinik*, 1905, n° 9.
(34) Haaland, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 23.
(35) Clowes et Baeslack, *Journ. of. exper. med.*, t. VIII, août 1906.
(36) Haaland, *Berlin. klin Woch,*, 1906, n° 2.
(37) Ehrlich, *Zeitschr. f. ærztl. Fortbildung*, 3e année, 1906, n° 7.
(38) Haaland, *Berlin. klin. Woch.*, 1907, n° 23.
(39) Borrel et Haaland, *C. R. Soc. Biologie*, t. LVIII, 7 janvier 1905, p. 14.
(40) Michaelis, *Soc. méd. int. Berlin*, 8 avril 1907, *in Deutsche med. Woch.*, 1907, pp. 826 et 866.
(41) Schöne, *Münch. med. Woch.*, t. XLI, 18 décembre 1906, p. 2517.
(42) Bashford, *Scient. rep. of the investig. of the imp. Cancer Res. Fund*, 1907
(43) Jensen, *Centralbl. f. Bakter., I., Orig.*, t. XXXIV, 1903, pp. 28 et 122.
(44) Clowes et Baeslack, *Journ. of exper. med.*, t. VIII, août 1906.
(45) Apolant, *Deutsche med. Woch.*, n° 13, 1904, p. 454.
(46) Spiess, *Münch. med. Woch.*, t. LIII, 2 octobre 1906, p. 1948.
(47) Haaland, *Ann. Inst. Pasteur*, t. XIX, 1905, p. 129.
(48) Behla, *Zeitschr. f. Medicinalbeamte*, 1901.

(49) Kolb, *Der Einfluss von Boden und Haus auf die Haüfigkeit des Krebses, nach Detail-Untersuchungen in Bayern*, Munich, 1904. 146 p., 9 cartes.
(50) Aschoff,.....
(51) Gaylord et Clowes, *Journ. of amer. med. Assoc.*, 5 janvier 1907.
(52) Bashford, *IVth annual rep. of the Imp. Cancer Res. Fund*, Londres, 1906.
(53) Michaelis, *Zeitschr. f. Krebsforschung*, t. IV, p. 1.
(54) Leo Loeb, *Centralbl. f. Bakter., I., Origin.*, t. XXXVII.
(55) Gaylord, *loc. cit.*
(56) Moran, *loc. cit.*
(57) Haaland, *loc. cit.*
(58) San Felice, *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XXI, XXII, XXIX ; *Centralbl. f. Bakter., I, Origin.*, t. XXXVI, 1904.
(59) Smith et Washburn, *Trans. of the path. Soc. of London*, t. XLVIII, 1897.
(60) Bashford, Murray et Cramer, *Scient. rep. on the investig. of the Imp. Cancer Res. Fund*, Londres, 2e partie, 1905.
(61) Sticker, *Zeitschr. f. Krebsforschung*, t. I, 1904, p. 414.
(62) Sticker, *Ibid.*, t. IV, p. 227.
(63) Beebe et Ewing, *Journ. of. med. Research.* t. XV, 1906, p 209.
(64) Borrel, *in* Roux, *Bull. Acad. Méd.*, 24 juillet 1906 ; *C. R. Soc. Biologie*, 2 février 1907.
(65) Regaud, *C. R. Soc. Biologie*, t. LXII, 1907. p. 194.
(66) Brumpt, communication orale.
(67) Juliusbürger, *Zeitschr. f. Krebsforschung*, t. III, 1905, p. 106.
(68) Scheuerlen, *Soc. méd. int. Berlin*, 28 nov. 1887 ; *Deutsche med. Woch.*, p. 1033.
(69) Rappin, *Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes*, Nantes, 1887.
(70) Shattock-Ballance, *British med. Journ.*, 1887, n° 1400.
(71) Doyen, *Etiologie et traitement du cancer*, Maloine, édit.
(72) Busse, *Virchow's Archiv*, t. CXL, p. 23 ; *Centralbl. f. Bakter.*, t. XVI, p. 175.
(73) Curtis, *Ann. Inst. Pasteur*, t. X, 1896.
(74) Wenyon. *Journ. of Hyg.*, t. VI, octobre 1906, p. 580.
(75) Gaylord, *Journ. of inf. Dis.*, t. IV, avril 1907, p. 155.
(76) Calkins, *Ibid.*, p. 171.
(77) Tyzzer, *Proc. Soc. f. exper. Biol. a. Med.*, t. IV, 1907, p. 85.

Toutes les figures histologiques insérées sont originales ; ce sont les reproductions photographiques d'aquarelles, exécutées très exactement d après les préparations microscopiques par l'excellent dessinateur Constantin que je désire remercier ici.

LAVAL — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie.